

# Prise en charge des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : JAK is back!

## Management of inflammatory bowel diseases: Jak is back

Xavier Roblin<sup>(1)</sup>, Pauline Veyrard<sup>(1)</sup>, Stéphane Paul<sup>(2)</sup>

<sup>1</sup> CHU Saint-Étienne, Hôpital Nord, service de gastro-entérologie, 42000 Saint-Étienne, France

<sup>2</sup> CHU Saint-Étienne, Hôpital Nord, service d'immunologie, 42000 Saint-Étienne, France

e-mail : <xavier.roblin@chu-st-etienne.fr>

La prise en charge thérapeutique des maladies inflammatoires chroniques (MICI) s'est considérablement modifiée. Les classes thérapeutiques actuelles sont ciblées, soit sur le blocage de cytokines pro-inflammatoires (TNF, IL12, IL23), soit sur la diminution du trafic leucocytaire vers la paroi inflammatoire (anti-intégrines, modulateurs du récepteur à la sphingosine 1 phosphate). Depuis quelques années, de « petites » molécules ont été développées avec pour cible la signalisation intracellulaire. Les inhibiteurs de Jak kinase font partie de ce groupe. Les premières études en rhumatologie avaient montré leur intérêt potentiel mais avaient observé des effets indésirables potentiellement sévères ayant conduit la Food and Drug Administration (FDA) à arrêter leurs développements. Depuis, de nouvelles molécules ont changé la donne et elles devraient prendre une place dans la prise en charge des MICI.

## Un mécanisme d'action nouveau

Les JAK, pour Janus kinases, sont des enzymes ayant une fonction « positive » dans le système immunitaire et indiscutablement une fonction « négative » dans la pathogenèse de l'inflammation chronique. La famille des JAK compte JAK1, 2 et 3 et TYK2 [1]. Les JAK appartiennent à la grande famille des kinases, dont plus de 99 % ont un rôle essentiellement physiologique dans l'organisme. Le principe de leur activation se base sur des mécanismes de phosphorylation de leur structure. La famille des kinases la plus connue est celle des tyrosines kinases, dont l'inhibition de certaines a permis le contrôle de mécanismes-clés de l'oncogenèse en interférant avec les mécanismes de la prolifération, de la différenciation ou de l'adhésion cellulaires. Les JAK sont des molécules cytosoliques de faible poids moléculaire liées à des récepteurs transmembranaires [1]. Une fois la cytokine liée à son récepteur, la JAK sera activée et sa structure sera modifiée pour activer un facteur de transcription appelé STAT (*signal transducers and transcription activators*) qui induit l'expression de gènes impliqués dans la perpétuation de l'inflammation chronique [1]. Les inhibiteurs de JAK interfèrent avec sa phosphorylation, en se fixant compétitivement au site de liaison d'une adénosine triphosphate (ATP) sur la molécule JAK. La fonction immuno-modulatrice de ces inhibiteurs passe par l'inhibition du facteur de transcription STAT qui active des gènes codant pour des protéines pro-inflammatoires. Toutes ces molécules inhibant JAK

Pour citer cet article : Roblin X, Veyrard P, Paul S. Prise en charge des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : JAK is back! *Hépatogastro* 2018 ; 25 : 7-10. doi : 10.1684/hpg.2017.1559

sont administrables par voie orale, ce qui est intéressant et souvent souhaités par nos patients.

“ **La fonction immuno-modulatrice des inhibiteurs de JAK passe par l'inhibition du facteur de transcription STAT qui active des gènes codants pour des protéines pro-inflammatoires** ”

“ **Toutes ces molécules inhibant JAK sont administrables par voie orale** ”

## Résultats des essais de phase II et III

Le tofacitinib est un inhibiteur de JAK non sélectif. Des essais de phase III ont été réalisés dans la rectocolite hémorragique (RCH) (études Octave) [2]. Deux études d'induction parallèle ont étudié le taux de rémission à la semaine 8 chez des patients ayant une RCH active et randomisés pour recevoir soit du tofacitinib 10 mg matin et soir *per os*, soit un placebo [2]. Les taux de rémission étaient significativement plus importants sous tofacitinib : 18,5 % *versus* 8,2 % ( $p = 0,007$ ) dans l'étude Octave 1 et 16,6 % *versus* 3,6 % ( $p = 0,0005$ ) dans l'étude Octave 2. Les taux de cicatrisation muqueuse à S8 étaient significativement plus élevés sous tofacitinib que sous placebo. Les patients répondeurs à S8 étaient inclus dans une étude de maintenance [2] et étaient à nouveau randomisés pour recevoir tofacitinib 10 mg deux fois par jour ou tofacitinib 5 mg deux fois par jour ou placebo. Les taux de rémission clinique à la semaine 52 étaient de 40,6 % dans le groupe tofacitinib 10 mg, 34,3 % dans le groupe 5 mg et 11,1 % sous placebo ( $p < 0,001$  entre le tofacitinib et le placebo). De manière équivalente, les taux de cicatrisation muqueuse étaient significativement plus élevés sous tofacitinib 45,7 %, 37,4 % et 13,1 % respectivement. De manière inattendue, l'essai de phase 3 dans la maladie de Crohn était négatif.

“ **À la 52<sup>e</sup> semaine de traitement, les taux de rémission clinique et de cicatrisation muqueuse de la rectocolite hémorragique étaient respectivement de 40,6 % et de 45,7 % dans le groupe recevant du tofacitinib 10 mg  $\times$  2/j** ”

Le filgotinib est un inhibiteur sélectif de JAK 1. Un essai de phase II a été récemment réalisé dans la maladie de Crohn [3]. Il s'agissait d'une étude randomisée comparant le filgotinib à la dose de 200 mg par jour au placebo dans la maladie active. Les taux de rémission clinique à la semaine 10 étaient significativement plus élevés sous filgotinib (47 % *versus* 23 %,  $p < 0,05$ ). Les taux d'amélioration endoscopique définie par une baisse du SES-CD d'au moins 50 % étaient plus élevés sous filgotinib avec un delta de 11 % [3]. Une autre étude concernant un autre anti-JAK 1 sélectif, l'upadacitinib a été réalisée dans la maladie de Crohn [4]. Dans cette étude, les auteurs comparaient l'efficacité de différentes doses d'upadacitinib contre placebo. Sur le plan clinique, certaines des doses testées étaient associées à plus de taux de rémission clinique à S16 ou à plus de rémission endoscopique à S12/S16.

“ **Les taux de rémission clinique de la maladie de Crohn à 10 semaines étaient deux fois plus élevés sous filgotinib que sous placebo** ”

## Les effets secondaires de cette classe thérapeutique

Les études de phase II concernant le filgotinib et l'upadacitinib [3, 4] dans la maladie de Crohn sont plutôt rassurantes mais les courtes durées inhérentes à ces phases doivent nous inciter à la prudence en attendant les études de phase III avec des suivis plus longs. Concernant le tofacitinib, les données à un an sont disponibles [2]. Trois types d'événements liés à la molécule ont été décrits :

*Un sur-risque infectieux* avec notamment des risques de zona (10 cas dans le groupe tofacitinib 10 mg deux fois par jour vs. 1 cas sous placebo). Ce risque de réactivation de *herpes zoster* était déjà connu dans les études en rhumatologie et attendu dans cette classe de traitement. Cependant, aucun cas grave n'a été observé dans l'étude OCTAVE (formes mono-métamériques ne justifiant pas systématiquement l'arrêt du traitement). Il paraît cependant nécessaire de prendre en compte ce risque et discuter de vacciner les patients avant traitement notamment chez les plus âgés.

**“ Le tofacitinib expose à un risque de réactivation de herpes zoster et l'apparition d'un zona ”**

*Une élévation des taux de cholestérol et triglycérides*, qui était attendue, a été décrite sans survenue de complications cardiovasculaires. Là encore, des données sur le long terme seront importantes à colliger d'autant que récemment des sur-risques cardiovasculaires ont été décrits dans les MICI. Il est possible que dans certains cas un traitement hypolipémiant concomitant soit requis.

*Une élévation des enzymes musculaires* sous inhibiteur de JAK par rapport au placebo, sans cas observé de rhabdomyolyse.

## L'avenir

Le tofacitinib vient d'avoir son autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe dans la polyarthrite rhumatoïde et obtenu son remboursement en France. Dans la RCH, une cinquantaine de patients ont pu avoir une autorisation temporaire d'utilisation avant sa commercialisation en rhumatologie. La demande d'AMM européenne est en cours dans la RCH et ensuite le dossier sera déposé en France pour obtenir le prix et son indication avec remboursement. Concernant les deux autres inhibiteurs de JAK 1, sélectifs dans ces cas, des essais de phase III sont en cours tant dans la maladie de Crohn que la RCH.

**“ Une demande d'AMM européenne est en cours dans la rectocolite hémorragique pour le tofacitinib ”**

## Leur positionnement dans la stratégie thérapeutique

Le positionnement de ces molécules va dépendre de celui proposé par les autorités de santé (première ou seconde ligne thérapeutique en cas d'échec des anti-TNF ?). Actuellement, aucune étude face à face n'a été montrée pour orienter ce positionnement même si la voie orale est souvent préférée par les patients. Sans nul doute, cette classe thérapeutique enrichira notre arsenal thérapeutique dans le MICI : JAK is back.

“ Le positionnement de ces molécules va dépendre de celui proposé par les autorités de santé ”

**Liens d'intérêts** : les auteurs déclarent les liens d'intérêts suivants : XR : participation à des essais cliniques en qualité d'investigateur principal : Gilead ; interventions ponctuelles pour les laboratoires Abbvie et Pfizer. PV : participation à des essais cliniques en qualité d'investigateur principal : Gilead. SP déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article. ■

## Références

Les références importantes apparaissent en gras.

**1. Flamant M, Rigai J, Paul S, Roblin X. Advances in the Development of Janus Kinase Inhibitors in Inflammatory Bowel Disease: Future Prospects. *Drugs* 2017 ; 77 : 1057-68.**

**2. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2012 ; 367 : 616-24.**

**3. Vermeire S, Schreiber S, Petryka R, et al. Clinical remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease treated with filgotinib (the FITZROY study): results from a phase 2, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017 ; 389 : 266-75.**

**4. Sandborn WJ, Feagan B, Panes J, et al. Safety and Efficacy of Upadacitinib (ABT-494), an Oral JAK1 Inhibitor, as Induction Therapy in Subjects With Crohn's Disease: Results from the CELEST Study DDW 2017 Chicago.**

**NOUVEAUTÉ 2017**

**e-Numéro HGOD**



Un outil pratique pour guider le diagnostic et le traitement disponible dès le 15 novembre 2017 sur [www.hepatogastro.fr](http://www.hepatogastro.fr)

Revue officielle de FMC

SNFGE AFEF FFCO

## HEPATO-GASTRO & ONCOLOGIE DIGESTIVE

### Un e-Numéro axé sur votre pratique

- Classifications pronostiques des GIST localisées après résection : laquelle utiliser ?
- Cancer du sujet âgé : quels outils en pratique pour guider le traitement ?
- Scores histologiques et biologiques dans la NASH
- Méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose
- Définition, concepts, scores et classification du syndrome d'Acute-on-Chronic Liver Failure (ACLF) : une revue pratique
- Scores d'activité dans la rectocolite hémorragique
- Scores d'activité dans la maladie de Crohn
- Scores et classifications des lésions néoplasiques colorectales : caractérisation et prédiction du risque d'invasion profonde
- Scores utilisés pour la prise en charge du syndrome de l'intestin irritable
- Scores et classifications utiles au chirurgien digestif dans la pratique quotidienne (hors cancer et MICI)
- Scores en endoscopies digestives, hors MICI
- Thérapies ciblées dans les tumeurs neuroendocrines : comment les utiliser en pratique ?

[www.jle.com](http://www.jle.com) | 

# La polyposse gastrique : diagnostic et prise en charge

## Diagnostic and management of gastric polyposis

**Pierre Martyniuck, Ingrid Popa, Andréa Nistor, Marc Hervouet**  
Hôpital Percy,  
service d'hépatogastroentérologie,  
101 avenue Henri Barbusse,  
92140 Clamart, France

e-mail : <p.martyniuck@gmail.com>

### Résumé

La polyposse gastrique se définit par un nombre de polypes gastriques supérieur à dix. En général asymptomatiques et de découverte fortuite, ces polypes peuvent être hyperplasiques ou glandulokystiques, et s'intégrer ou non dans le cadre d'une maladie auto-immune ou d'un syndrome de polyposse héréditaire.

Lors de l'endoscopie digestive haute initiale, des biopsies gastriques sont réalisées à la recherche de *Helicobacter pylori* afin de l'éradiquer et ainsi prévenir le risque de dysplasie et de cancer gastrique chez des patients présentant des lésions d'atrophie gastrique ou chez ceux présentant une polyposse héréditaire.

L'interrogatoire, primordial, permet de chercher les causes iatrogènes de polyposse telles que les inhibiteurs de la pompe à proton. Il permet également de dépister les patients à risque de syndrome de polyposse héréditaire nécessitant la réalisation d'un bilan endoscopique par endoscopie digestive haute et coloscopie, avec comme conséquence la nécessité d'une consultation d'oncogénétique à la recherche de mutations cibles. Selon le type de polyposse, un programme de surveillance endoscopique est proposé. Cette surveillance, adaptée à chaque type de syndrome de polyposse est réalisée à vie.

■ **Mots clés** : polyposse gastrique, facteurs de risque, diagnostic, traitement, surveillance

### Abstract

*Gastric polyposis is defined by more than ten gastric polyps. Discovered incidentally and generally asymptomatic, these polyps may be either hyperplastic or glandulocystic, or be part of an autoimmune disease or an hereditary polyposis syndrome. During initial gastroscopy, gastric biopsies are conducted to search *Helicobacter pylori* in order to eradicate it and therefore to prevent dysplasia and cancer in patients with gastric atrophy or hereditary polyposis.*

*Interviewing the patient is essential to find iatrogenic treatment responsible of polyposis like the proton pump inhibitors. It also allows to detect patients who are likely to develop hereditary polyposis syndrome and thus need gastroscopy and colonoscopy to assess lesion extension. When diagnosis is confirmed, patients will receive an oncogenetic consultation to search for target mutations. Depending on polyposis, an endoscopic surveillance program will be proposed. The surveillance, tailored to each kind of polyposis syndrome must be lifelong.*

■ **Key words**: gastric polyposis, risk factors, diagnosis, treatment, surveillance

### Introduction

Le terme polype, selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), désigne un terme générique désignant toutes

excroissances ou saillies au dépend de la muqueuse [1]. Macroscopiquement pédiculés ou sessiles, leur description lors de la réalisation de l'endoscopie ainsi que l'analyse ana-

**HEPATO-GASTRO  
et Oncologie digestive**

Tirés à part : P. Martyniuck

Pour citer cet article : Martyniuck P, Popa I, Nistor A, Hervouet M. La polyposse gastrique : diagnostic et prise en charge. *Hépatogastro* 2018 ; 25 : 11-20. doi : 10.1684/hpg.2017.1557

tomopathologique permettent de les classer en différentes catégories.

La prévalence des polypes gastriques s'élève jusqu'à 6 % de la population générale dans les pays occidentaux [2]. Leur découverte se fait de manière fortuite la plupart du temps. Asymptomatiques en général, ils peuvent être responsables de complication à type, par exemple, d'hémorragie digestive, d'anémie ou d'obstruction gastrique.

“ La prévalence des polypes gastriques s'élève jusqu'à 6 % de la population générale dans les pays occidentaux ”

## La polyposé gastrique

Un nombre de polypes supérieur à dix définit le terme de polyposé. Dans la polyposé gastrique, les polypes font partie, selon la classification de l'OMS [1], des lésions tumorales gastriques (*tableau 1*) se subdivisant en trois catégories :

- les polypes hyperplasiques ;
- les polypes glandulokystiques ;
- les syndromes de polyposé dont la polyposé adénomateuse familiale (PAF), le syndrome de la polyposé juvénile, le syndrome de Peutz-Jeghers, la maladie de Cowden et le syndrome de Cronkhite-Canada.

Le plus souvent héréditaire, les syndromes de polyposé sont caractérisés par le développement d'un grand nombre de polypes dans le tube digestif. Certains de ces polypes, en fonction de la maladie sous-jacente, sont plus à risque de transformation maligne au cours du temps.

“ Un nombre de polypes supérieur à dix définit le terme de polyposé ”

À noter, qu'il existe, dans un souci de simplification, d'autres classifications, en particulier, celle distinguant les polypes néoplasiques des polypes non néoplasiques. Le principal défaut de cette classification est qu'il existe des polypes bénins susceptibles de devenir malins au cours du temps.

## Les différents types de polyposes gastriques : épidémiologie, description et évolution dans le temps

### Les polyposes non héréditaires

#### • La polyposé hyperplasique

Les polypes hyperplasiques gastriques représentent environ 17 % des polypes trouvés lors de la réalisation d'une endoscopie digestive haute [2].

**Tableau 1. Classification histologique des principales tumeurs gastriques. D'après Bosman FT, 1999.**

Catégorie	Lésions
Épithéliaux	<b>Carcinome</b> : adénocarcinome <b>Carcinoïde</b> : tumeurs neuroendocrines <b>Adénome</b> : – tubuleux – villositéux – tubulo-villositéux
Non épithéliaux	<b>Lipome</b> <b>Tumeur stromale gastro-intestinale (GIST)</b>
Polype	<b>Hyperplasique</b> <b>Glandulokystique</b> <b>Syndrome de polyposé</b> : – polyposé adénomateux familial – syndrome de Peutz-Jeghers – syndrome de polyposé juvénile – maladie de Cowden – syndrome de Cronkhite-Canada

“ Les polypes hyperplasiques gastriques représentent environ 17 % des polypes trouvés lors de la réalisation d'une endoscopie digestive haute ”

Selon l'OMS, ils font partie des polypes les plus fréquemment trouvés lors des endoscopies digestives hautes. Ils peuvent être sessiles ou pédiculés et sont souvent de petite taille, inférieurs à 2 centimètres de diamètre. Néanmoins, ils peuvent être parfois volumineux et mesurer jusqu'à 5 centimètres de diamètre. Ils se développent le plus souvent sur une muqueuse atrophique secondaire à la présence de *Helicobacter pylori* et se trouvent fréquemment dans l'antre. Les polypes hyperplasiques ont une surface régulière ou ulcérée dans de rares cas (*tableau 2*). Quelques cas de polyposé hyperplasique ont été décrits dans la littérature [3].

Histologiquement, ils se composent d'un épithélium dilaté, de glandes et de cryptes allongées au sein d'un chorion œdémateux et congestif. Parfois, des érosions ou des ulcérations peuvent être constatées en surface.

Ces polypes, le plus souvent de découverte fortuite peuvent être à l'origine de complications :

- hémorragie digestive aiguë ou chronique ;
- anémie ;
- obstruction gastrique dans de rares cas.

Le risque d'évolution vers la dysplasie est rare, évalué jusqu'à 7 % dans la littérature [4]. Le risque de



**Tableau 2. Caractéristiques endoscopiques et histologiques des polypes hyperplasiques et glandulokystiques.**

Polypes	Localisation préférentielle	Taille (centimètre)	Aspect endoscopique	Histologie
Hyperplasiques	Antre	< 1-2	Sessiles Parfois ulcérés Surface régulière	Gastrite chronique lié à <i>Helicobacter Pylori</i> souvent
Glandulokystiques	Fundus	< 1	Sessiles Hémisphériques Rosâtres Surface régulière Surface lisse	Pas de gastrite à <i>Helicobacter Pylori</i>

dégénérescence en cancer est exceptionnel [5]. Ce risque est prédominant pour les polypes volumineux, plus particulièrement ceux dépassant plus de deux centimètres de diamètre.

**“ Lors de la découverte d'une polypose hyperplasique, les biopsies gastriques sont indispensables à la recherche d'une infection à *Helicobacter pylori* ”**

Lors de la découverte d'une polypose hyperplasique, les biopsies gastriques sont indispensables à la recherche d'une infection à *Helicobacter pylori*, dont l'éradication, permet souvent une régression voire une disparition de ces polypes [2]. Le risque de dégénérescence du polype se majorant avec sa taille, il est recommandé par la société française d'endoscopie digestive de réaliser une polypectomie des polypes supérieurs à 5 millimètres [6]. Il n'existe pas de recommandations concernant le nombre maximum de polypectomies envisageables par séance. En cas de polypes multiples nécessitant une polypectomie, il semble raisonnable d'envisager plusieurs séances. Aucune surveillance endoscopique particulière n'est préconisée en l'absence de gastrite, de dysplasie de bas grade ou de haut grade.

**“ En cas de polypose hyperplasique, il est recommandé de réaliser une résection des polypes de plus de 5 millimètres ”**

- La polypose glandulokystique sporadique

Les polypes glandulokystiques de l'estomac sont les plus fréquents puisqu'ils représentent jusqu'à 70 % des polypes gastriques avec une prédominance chez les femmes d'âge moyen 50 ans [2, 7].

Ils se situent la plupart du temps au niveau du fundus et se développent sur une muqueuse saine [8]. Ils sont le plus souvent multiples et peuvent s'intégrer dans une polypose gastrique glandulo-kystique sporadique quand leur nombre dépasse dix. D'un point de vue endoscopique, ils se présentent sous la forme de lésions sessiles millimétriques, hémisphériques, brillantes, rosâtres avec une surface régulière (tableau 2). Des modifications à type d'érosion peuvent apparaître sur les polypes les plus volumineux.

Histologiquement, trois aspects sont caractéristiques : raccourcissement de la longueur des cryptes de surface, hyperplasie des glandes et dilatation, voire kystisation, du collet des glandes.

Le développement de ces polypes semble en partie dû à une mutation du gène de la bêta-caténine sans que les mécanismes physiopathologiques aboutissant à leur développement ne soit parfaitement connus [9].

Le développement d'une dysplasie est exceptionnel pour ce type de polype [1]. Une étude montre également une absence d'association entre ces polypes et le risque de néoplasie gastrique [7].

Compte tenu de l'absence de risque de malignité, la société française d'endoscopie digestive ne recommande pas la réalisation de polypectomies en dehors de complication à type d'hémorragie et ne retient pas d'indication à une surveillance endoscopique. Néanmoins, devant la découverte de cette polypose, la possibilité d'une polypose adénomateuse familiale devra être envisagée et les explorations endoscopiques basses réalisées.

- La polypose glandulokystique associée aux inhibiteurs de la pompe à proton

La prise d'inhibiteurs de la pompe à proton au long cours, en particulier au-delà d'un an, est probablement à l'origine du développement de polypes glandulokystiques comme tendent à le prouver plusieurs études [10]. Cet effet indésirable, présent chez environ 10 % des malades traités

au long cours, est multiplié par 4 en cas de traitement d'une durée supérieure à 5 ans [10]. Il n'y a pas selon la littérature de dose minimale imputable. De nombreux cas de polyposé glandulokystique secondaire à la prise d'inhibiteur de la pompe à proton ont été décrits et certains articles évoquent l'émergence de cette maladie compte tenu d'une prescription croissante de cette classe de médicaments [11].

“ **La prise d'inhibiteurs de la pompe à proton au long cours, en particulier au-delà d'un an, est probablement à l'origine du développement de polypes glandulokystiques** ”

Ces polypes sont le plus souvent multiples (figure 1). Leur développement ne semble pas être influencé par le sexe. L'analyse histologique ne trouve pas de différence par rapport aux polypes glandulokystiques sporadiques typiques.

D'un point de vue physiopathologique, les mécanismes ne sont pas connus avec certitude. Le traitement par inhibiteur de la pompe à proton au long cours est associé à une hyperplasie des cellules pariétales. L'hypergastrinémie causée par les inhibiteurs de la pompe à proton n'explique pas la formation des polypes glandulokystiques [12]. Ces altérations disparaissent la plupart du temps à l'arrêt du traitement par inhibiteurs de la pompe à proton [13].

“ **L'hypergastrinémie causée par les inhibiteurs de la pompe à proton n'explique pas la formation des polypes glandulokystiques** ”

Le développement de cette polyposé est un effet secondaire uniquement décrit lors de la prise d'un inhibiteur de la pompe à proton au long cours. Il n'a pas été décrit dans le cas d'une prise d'antihistaminique H2. Cela s'explique probablement par un mécanisme d'action légèrement différent. Les antihistaminiques H2 inhibent la sécrétion acide par un blocage sélectif des récepteurs membranaire H2 à l'histamine de la cellule pariétale nécessaires à l'activation de la pompe à proton (H+/K+-ATPase), effecteur final de la sécrétion acide gastrique, située sur le pôle apical de la cellule pariétale fundique. Les inhibiteurs de la pompe à proton, quant-à-eux, pénètrent à l'intérieur des cellules pariétales et bloquent directement la pompe (H+/K+-ATPase).

En conséquence, le relai par antihistaminiques H2 semble logique dans cette situation si l'indication de traitement par antisécrétoires est maintenue. Aucun geste thérapeutique en dehors des rares complications hémorragiques, ni aucune surveillance endoscopique particulière ne sont



**Figure 1.** Polyposé gastrique glandulokystique secondaire à la prise d'inhibiteurs de la pompe à proton au long cours.

préconisés compte tenu de l'absence de risque de dégénérescence [14].

“ **La dégénérescence des polypes glandulokystiques est rare** ”

## Les syndromes de polyposé

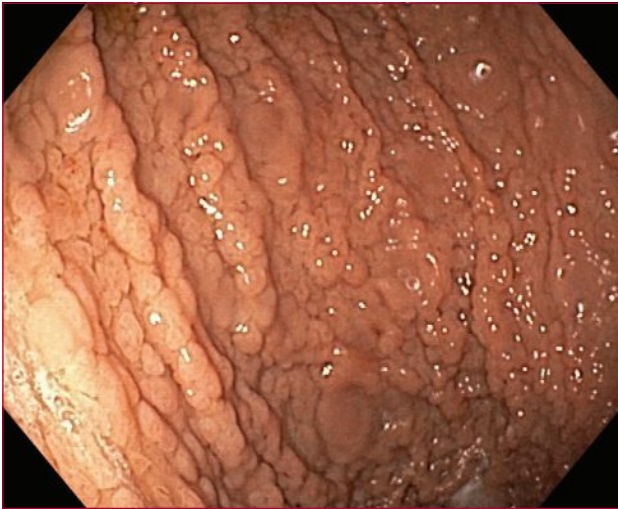
### • La polyposé adénomateuse familiale

La prévalence est estimée entre 1 cas sur 7 000 et 30 000 naissances. Cette maladie est responsable d'environ 1 % de l'ensemble des cancers colorectaux. L'incidence de la polyposé gastrique et duodénale chez ces patients atteints de polyposé adénomateuse familiale, d'âge médian 40 ans, est respectivement de 54 % et de 87 % [15].

Maladie génétique autosomique dominante à pénétrance complète vers l'âge de 40 ans, causée par la présence d'une anomalie génétique sur le gène APC (*adenomatous polyposis coli*) localisée au niveau du chromosome 5, cette maladie est caractérisée par l'apparition, avant l'âge de 20 ans, de plusieurs centaines de polypes localisés au niveau du colon et du rectum. Initialement bénins, ces polypes dégénèrent en cancer vers 35 à 40 ans en moyenne, en l'absence de prise en charge précoce. La polyposé adénomateuse familiale peut également être responsable du développement d'une polyposé gastrique et duodénale (figure 2).

Les polypes gastriques sont des polypes glandulokystiques en général de petite taille, inférieurs à 5 millimètres, et prédominant au niveau du fundus où ils représentent environ 78 % des polypes gastriques [15]. L'analyse anatomopathologique met en évidence la plupart du temps





**Figure 2.** Atteinte gastrique d'une polypose adénomateuse familiale.

une dilatation des glandes dans la moitié superficielle de la muqueuse avec un degré de dilatation kystique variable. Des adénomes gastriques peuvent également être trouvés au sein des polypes. Ils sont en règle générale tubulaires et localisés préférentiellement dans l'antrum (*tableau 3*).

Selon la localisation de la mutation sur le gène APC, il en résulte des phénotypes différents. Ainsi, une mutation touchant le premier et le dernier tiers du gène sera responsable d'une polypose colorectale atténuée, caractérisée par la présence de moins de 100 polypes. Dans ce type de phénotype, la polypose gastrique et duodénale peut être présente.

Le risque d'apparition de lésions dysplasiques de bas grade et de haut grade dans les polypes gastriques est de 38 % [16]. Le diamètre des polypes au-delà d'un centimètre et la présence d'une gastrite antrale sont des facteurs de risque de dysplasie. L'exposition aux inhibiteurs de la pompe à proton semble réduire le risque d'évolution vers la dysplasie [16]. Le risque de dégénérescence en cancer de l'estomac ou du duodénum est plus faible mais non négligeable puisque son incidence est estimée entre 0,6 et 4,2 % [17] (*tableau 4*).

**Tableau 3. Localisation et histologie de 7 adénomes gastriques trouvés chez 6 patients atteints de polypose adénomateuse familiale. D'après Domizio P, 1990.**

Site	Type d'adénomes		
	Tubulaires	Tubuleux-villeux	Villeux
Antrum	4	2	0
Corpus	0	0	1

**Tableau 4. Risque de développer un cancer gastrique. D'après Syngal S, 2015.**

	Risque de cancer gastrique	Âge moyen du diagnostic (en année)
Polypose adénomateuse familiale	< 1 %	49
Syndrome de Peutz-Jegher	29 %	30 à 40
Syndrome de polypose juvénile	21 %	54
Population générale	< 1 %	70

La découverte de cette polypose nécessite une consultation d'oncogénétique afin de chercher la mutation du gène APC. Ce test génétique positif, le dépistage familial sera organisé dès l'âge de 12 ans chez tous les apparentés au premier degré. Les porteurs de l'anomalie seront dépistés par coloscopie annuelle dès 12 ans.

Une colectomie totale est le plus souvent réalisée vers l'âge de 20 ans à visée préventive.

Après la chirurgie, la surveillance se prolonge tout au long de la vie compte tenu du risque persistant de développer un cancer au niveau gastrique, rectal et surtout au niveau duodénal. C'est la raison pour laquelle une surveillance endoscopique par rectoscopie annuelle est préconisée tous les ans à partir de l'âge de 20 ans.

**“ Après la colectomie, la surveillance se prolonge tout au long de la vie compte tenu du risque persistant de développer un cancer au niveau gastrique, rectal et surtout au niveau duodénal ”**

Une première endoscopie digestive haute est préconisée à l'âge de 15 ans afin de s'assurer de l'absence de lésions. La règle est de réaliser des biopsies en cas de doute sur l'aspect endoscopique du polype afin d'en préciser sa nature avec certitude. La société française d'endoscopie digestive recommande, en cas de polypes glandulokystiques de petite taille (inférieurs à 1 centimètre), une surveillance par biopsies per-endoscopiques tous les 3 ans. Les polypes glandulokystiques de grande taille (supérieurs à 1 centimètre) doivent être résectionnés. En cas de polypes adénomateux, une résection est préconisée en association avec une surveillance à 1 an puis à 5 ans en l'absence de récurrence ou de résidus adénomateux [6] (*tableau 5*). Un traitement chirurgical est discuté en cas de présence d'une dysplasie de haut grade ou de cancer gastrique [18].

**Tableau 5. Recommandations concernant la surveillance des syndromes de polypose héréditaire. D'après Syngal S, 2015.**

Syndrome	Site	Âge de début (année)	Intervalle de surveillance (année)	Procédure de surveillance
Polypose adénomateuse familiale	Tractus gastro-intestinal	25-30	1-5	Gastroscopie
	Côlon	10-15	1-2	Coloscopie
Syndrome de Peutz-Jegher	Estomac	8,18	3	Gastroscopie
	Côlon	8,18	3	Coloscopie
	Intestin grêle	8,18	3	Vidéo-capsule
Syndrome de polypose juvénile	Estomac	12-15	1-3	Gastroscopie
	Côlon	12-15	1-3	Coloscopie
Syndrome de Cowden	Tractus gastro-intestinal	15	2-3	Gastroscopie
	Côlon	15	2	Coloscopie

“ Le risque d'apparition d'une dysplasie de bas grade et de haut grade sur les polypes gastriques est respectivement de 38 % et de 3 % ”

## • Le syndrome de Peutz-Jeghers

La prévalence de ce syndrome est évaluée à 1 cas sur 200 000 naissances.

Le syndrome de Peutz-Jeghers est une maladie héréditaire autosomique dominante de pénétrance incomplète caractérisée par la mutation du gène STK11, associant une hyperpigmentation cutanéomuqueuse localisée ainsi qu'une polypose gastro-intestinale. Les polypes gastriques sont trouvés dans 15 à 30 % des cas [19]. Ils sont rarement isolés et sont révélés la plupart du temps par un saignement digestif chronique ainsi qu'une anémie. Les polypes sont le plus souvent hyperplasiques associés à une prolifération péri glandulaire de fibres musculaires lisses [20]. Néanmoins, les polypes présents dans ce syndrome ne sont pas typiques et peuvent être confondus avec des polypes hyperplasiques ou des polypes présents dans le syndrome de polypose juvénile [21].

Le diagnostic repose sur la présence d'au moins un critère parmi les suivants [1] :

- au moins deux polypes de Peutz-Jeghers, prouvés histologiquement ;
- au moins un polype de Peutz-Jeghers prouvé histologiquement chez un patient présentant des taches muco-cutanées spécifiques ;
- au moins un polype de Peutz-Jeghers chez un patient avec au moins un parent avec un diagnostic confirmé de syndrome de Peutz-Jeghers ;

– taches muco-cutanées spécifiques chez un patient avec au moins un parent ayant un diagnostic confirmé du syndrome de Peutz-Jeghers.

Le risque de transformation maligne gastrique est d'environ 29 % [22] (tableau 4). En cas de suspicion de syndrome de Peutz-Jeghers, le patient doit être adressé en consultation d'oncogénétique à la recherche de la mutation du gène STK11. Une endoscopie digestive haute et une coloscopie précoce dès l'âge de 8 ans doivent être proposées compte tenu de plusieurs cas rapportés de cancers digestifs survenus avant l'âge de dix ans. La surveillance consiste par la suite, en cas de présence de polypes, en la réalisation de ce même bilan endoscopique tous les 3 ans (tableau 5). En l'absence de polypes, le bilan endoscopique sera réalisé tous les 3 ans à partir de 18 ans [18]. L'objectif de ce bilan endoscopique est de réséquer dans le meilleur des cas l'ensemble des polypes compris entre 0.5 et 1 centimètre de diamètre.

“ Dans le syndrome de Peutz-Jeghers, le risque de transformation maligne des polypes en cancer gastrique est d'environ 29 % ”

## • Le syndrome de polypose juvénile

Le syndrome de polypose juvénile est rare. Sa prévalence est de 1 cas pour 100 000 naissances. La maladie peut se développer à tout âge avec une majorité de cas débutant chez l'adulte jeune.

Ce syndrome se caractérise par des polypes souvent volumineux, pédiculés ou à base large et saignant

facilement au contact. Les polypes gastriques sont rarement isolés et accompagnés la plupart du temps de polypes coliques. Ce syndrome est associé dans environ 20 % des cas à une maladie de Rendu-Osler [20].

Le diagnostic repose sur la présence d'au moins un critère parmi les suivants :

- plus de 5 polypes juvéniles touchant le côlon ou le rectum ;
- présence de polypes juvéniles tout le long du tractus gastro-intestinal ;
- un ou plusieurs polypes juvéniles et présence d'une histoire familiale de syndrome de polypose juvénile.

D'un point de vue anatomopathologique, ces polypes sont caractérisés par des glandes irrégulières dilatées, tortueuses, associées à un stroma abondant et richement vascularisé.

Les anomalies génétiques responsables de ce syndrome sont localisées au niveau des gènes SMAD4 et BRMP1A qui codent pour la voie de signalisation du TGF- $\beta$ . Il semble que la présence d'une atteinte gastrique sévère soit en partie liée à la présence de la mutation du gène SMAD4 [23]. Ainsi, la fréquence de la polypose gastrique est plus importante en cas de mutation SMAD4 (73 %) que de mutation BRMP1A (8 %) [24].

Le principal risque est la dégénérescence avec le développement d'un adénocarcinome gastrique dont la fréquence est évaluée entre 10 et 20 % [22] (*tableau 4*). En cas de suspicion de ce syndrome, une consultation d'oncogénétique doit être réalisée à la recherche des mutations SMAD4 et BRMP1A. La surveillance consiste à partir de l'âge de 12 ans, en la réalisation d'une endoscopie

digestive haute tous les 1 à 3 ans (*tableau 5*), selon la gravité de la polypose [18]. Les patients présentant un nombre limité de polypes gastro-intestinaux peuvent être traités par polypectomie. Une gastrectomie partielle ou totale sera discutée en cas de dysplasies sévères ou de cancer gastrique.

**“ En cas de polypose juvénile, une surveillance à vie par endoscopie digestive haute régulière est justifiée à partir de l'âge de 12 ans ”**

## • La maladie de Cowden

La maladie de Cowden est une maladie rare, sa prévalence est d'environ un cas sur 250 000 dans les pays occidentaux [25].

C'est une maladie à transmission autosomique dominante à pénétrance incomplète associée dans la plupart des cas à une mutation du gène PTEN sur le locus 10q23.2. Le diagnostic de cette maladie repose sur une série de critères cliniques majeurs et mineurs résumés dans le *tableau 6* [26]. La polypose gastro-intestinale, de par sa fréquence dans cette maladie, constitue un critère majeur.

L'analyse histologique des polypes rencontrés au cours de la maladie de Cowden met en évidence des cryptes allongées et dilatées en profondeur, séparées par quelques fibres musculaires.

La plupart de ces polypes sont asymptomatiques. Le risque de dégénérescence maligne des polypes gastriques est rare chez ces patients.

**Tableau 6. Critères diagnostiques de la maladie de Cowden. D'après Pilarski R, 2013.**

Critères majeurs	Critères mineurs
<p>Cancer du sein Cancer de l'endomètre (épithélial) Cancer de la thyroïde (folliculaire) Polype gastro-intestinal (exclusion des polypes hyperplasiques) : <math>\geq 3</math> Maladie de Lhermitte-Duclos Macrocéphalie Pigmentation du gland Lésions cutanéomuqueuses multiples (une des propositions suivantes) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Multiples trichilemmomes : <math>\geq 3</math> avec une biopsie qui confirme le diagnostic</li> <li>– Kératoses acrales : <math>\geq 3</math></li> <li>– Papillomatose de la muqueuse orale : <math>\geq 3</math> ou une biopsie qui confirme le diagnostic ou diagnostic dermatologique</li> <li>– Neuromes cutanéomuqueux : <math>\geq 3</math></li> </ul>	<p>Trouble du spectre autistique Cancer du côlon Acanthosis glycogénique de l'œsophage Lipomes <math>\geq 3</math> Retard mental : <math>QI \leq 75</math> Cancer du rein Lipomatose testiculaire Cancer de la thyroïde (papillaire) Lésions thyroïdiennes : goitres multinodulaires, adénomes Anomalies vasculaires</p>
<p>Diagnostic chez un individu (l'une des propositions) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <math>\geq 3</math> critères majeurs dont un doit comprendre la macrocéphalie ou la maladie de Lhermitte-Duclos ou une polypose gastro-intestinale</li> <li>– 2 critères majeurs et 3 critères mineurs</li> </ul>	<p>Diagnostic dans une famille où un individu est atteint de la maladie de Cowden (l'une des propositions) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 2 critères majeurs</li> <li>– 1 critère majeur ou 2 critères mineurs</li> <li>– 3 critères mineurs</li> </ul>

Après mise en évidence d'une polyposse gastrique, la prise en charge initiale consiste en la réalisation d'une coloscopie à la recherche de polypes coliques, présents dans 60 à 90 % des cas, et à la recherche de manifestations extra-digestives faisant parties des critères diagnostiques. Le patient doit avoir au décours une consultation d'oncogénétique à la recherche de la mutation PTEN. Dans le cadre de la surveillance, il est recommandé de réaliser une endoscopie digestive haute et une coloscopie à partir de 15 ans tous les 2 ans environ (tableau 5).

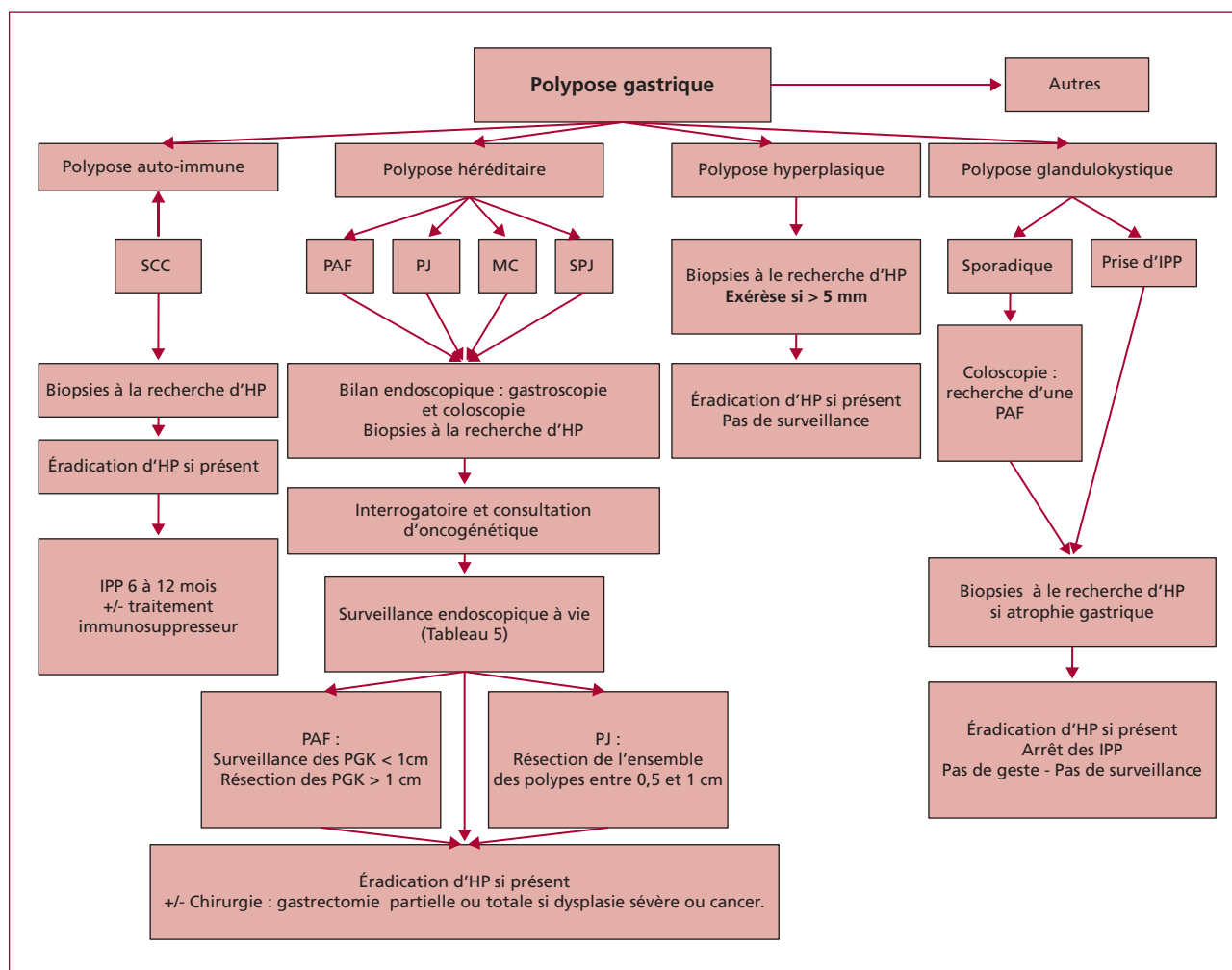
## • Le syndrome de Cronkhite-Canada

L'incidence de ce syndrome est extrêmement faible, environ 450 cas ont été décrits dans le monde [27]. L'incidence est maximale entre 50 et 60 ans et il semble exister une prédominance masculine.

La maladie Cronkhite-Canada est une maladie acquise, non héréditaire, dont l'atteinte gastrique se caractérise par une polyposse. Les premiers signes à apparaître sont la diarrhée et la dysgueusie. La triade dermatologique apparaît plus tardivement avec l'alopecie, l'onchodystrophie et l'hyperpigmentation. La polyposse concerne l'ensemble du tractus gastro-intestinal excepté l'œsophage. Ces polypes ne sont pas distinguables sur le plan morphologique des polypes du syndrome de polyposse juvénile ou des polypes hyperplasiques. Le diagnostic repose ainsi sur l'histoire de la maladie, l'examen physique, l'endoscopie digestive et l'histologie.

Histologiquement, ces polypes ont une dilatation kystique, une hyperplasie épithéliale et un œdème stromal [28].

Une augmentation des immunoglobulines de type IgG4 est constatée au niveau des polypes faisant suggérer une maladie d'origine auto immune. L'amélioration des symp-



**Figure 3.** Algorithme décisionnel devant une polyposse gastrique. IPP : inhibiteurs de la pompe à protons. HP : *Helicobacter pylori*. PAF : polyposse adénomateuse familiale. SCC : syndrome de Cronkhite-Canada. PJ : syndrome de Peutz-Jeghers. MC : maladie de Cowden. SPJ : syndrome de polyposse juvénile. PGK : polypes glandulokystiques.

tômes constatée sous traitement immunosuppresseur et le fait que cette maladie soit fréquemment associée à d'autres maladies auto-immunes (lupus, sclérodermie, hypothyroïdie) [29] sont autant d'arguments en faveur de cette cause.

Des complications communes aux autres causes de polypose peuvent se rencontrer à l'instar d'une anémie sur hémorragie digestive aiguë ou chronique. À l'inverse de la polypose gastrique qui dégénère rarement, la polypose colique rencontrée fréquemment dans ce type de maladie présente un risque significatif de dégénérescence avec un risque de cancers colorectaux d'environ 25 % [27].

Compte tenu de la faible incidence de cette maladie, le traitement ne repose pas sur des preuves solides corroborées par des études. Chez des patients infectés par la bactérie *Helicobacter pylori*, il a été décrit dans la littérature une rémission de la maladie par simple éradication de la bactérie. En l'absence de cette bactérie, un traitement immunosuppresseur par corticoïdes, cyclosporine, azathioprine ou combo-thérapie en association avec un inhibiteur de la pompe à proton pour une durée de 6 à 12 mois doit être débuté afin d'obtenir une rémission [27].

“ Il existe parfois une rémission de la maladie de Cronkhite-Canada après éradication de *Helicobacter pylori* ”

## Conclusion

La polypose gastrique est une entité fréquente, le plus souvent asymptomatique et de découverte fortuite. Il existe essentiellement 4 types de polypose ; la polypose glandulokystique, la polypose hyperplasique, la polypose héréditaire et la polypose probablement auto immune (figure 3).

Lors de l'endoscopie digestive haute initiale, des biopsies gastriques seront le plus souvent réalisées à la recherche d'une infection à *Helicobacter pylori*. En cas de présence de cette bactérie, cette dernière sera éradiquée.

L'interrogatoire cherchera une prise d'inhibiteurs de la pompe à protons au long cours, surtout en cas de polypose glandulokystique. L'interrogatoire cherchera également de manière systématique des arguments pour une cause héréditaire. Cette recherche est d'autant plus importante que la découverte d'un syndrome de polypose héréditaire entraîne une modification de la prise en charge. Le patient devra ainsi avoir une consultation d'oncogénétique afin de confirmer le diagnostic. Une surveillance endoscopique régulière et à vie sera par la suite programmée.

## Take home messages

- Les polypes gastriques sont fréquents, ils sont présents chez environ 6 % de la population générale.
- Le diagnostic de polypose gastrique doit être évoqué en présence d'un nombre de polypes supérieurs à dix.
- En cas de doute sur la nature d'un petit polype, une biopsie sera réalisée afin d'avoir un diagnostic de certitude, les polypes les plus volumineux seront en général réséqués et analysés.
- Une consultation d'oncogénétique doit être systématiquement proposée dans le cadre d'un syndrome de polypose héréditaire.
- Une surveillance endoscopique rapprochée à vie est recommandée en cas de polypose héréditaire.

**Liens d'intérêts :** les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article. ■

## Références

Les références importantes apparaissent en gras.

1. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al. *WHO Classification of Tumours*. Vol. 3. Lyon : IARC ; 1999. 417 p.
2. Carmack SW, Genta RM, Schuler CM, et al. The current spectrum of gastric polyps : a 1-year national study of over 120,000 patients. *Am J Gastroenterol* 2009 ; 104 : 1524-32.
3. Rozas DA, Rackoff AI, Brady PG. Hyperplastic gastric polyposis : a rare entity. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010 ; 8 : e85.
4. Scoazec J-Y. Polypes gastriques : pathologie et génétiques. *Ann Pathol* 2006 ; 26 : 173-99.
5. Freeman HJ, Kwan PWC, Gray JR, et al. Hyperplastic gastric polyposis complicated by a high-grade sarcomatoid malignancy. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014 ; 28 : 239-40.
6. Heresbach D, Napoléon B, Delchier J-C, et al. Consensus en Endoscopie Digestive (CED). *Acta Endosc* 2009 ; 39 : 206-11.
7. Genta RM, Schuler CM, Robiou CI, et al. No association between gastric fundic gland polyps and gastrointestinal neoplasia in a study of over 100,000 patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009 ; 7 : 849-54.
8. Burt RW. Gastric fundic gland polyps. *Gastroenterology* 2003 ; 125 : 1462-9.
9. Sekine S, Shibata T, Yamauchi Y, et al. Beta-catenin mutations in sporadic fundic gland polyps. *Virchows Arch Int J Pathol* 2002 ; 440 : 381-6.
10. Jalving M, Koornstra JJ, Wesseling J, et al. Increased risk of fundic gland polyps during long-term proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 ; 24 : 1341-8.
11. Freeman HJ. Proton pump inhibitors and an emerging epidemic of gastric fundic gland polyposis. *World J Gastroenterol WJG* 2008 ; 14 : 1318-20.
12. Fossmark R, Jianu CS, Martinsen TC, et al. Serum gastrin and chromogranin A levels in patients with fundic gland polyps caused by long-term proton-pump inhibition. *Scand J Gastroenterol* 2008 ; 43 : 20-4.
13. Kim J-S, Chae HS, Kim H-K, et al. Spontaneous resolution of multiple fundic gland polyps after cessation of treatment with omeprazole. *Korean J Gastroenterol Taehan Sohwagi Hakhoe Chi* 2008 ; 51 : 305-8.



- 14.** Raghunath AS, O'Morain C, McLoughlin RC. Review article : the long-term use of proton-pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 ; 22 (Suppl. 1) : 55-63.
- 15.** Domizio P, Talbot IC, Spigelman AD, et al. Upper gastrointestinal pathology in familial adenomatous polyposis : results from a prospective study of 102 patients. *J Clin Pathol* 1990 ; 43 : 738-43.
- 16.** Bianchi LK, Burke CA, Bennett AE, et al. Fundic gland polyp dysplasia is common in familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008 ; 6 : 180-5.
- 17.** Jagelman DG, DeCosse JJ, Bussey HJ. Upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1988 ; 1 : 1149-51.
- 18.** Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG Clinical Guideline : Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015 ; 110 : 223-63.
- 19.** Islam RS, Patel NC, Lam-Himlin D, et al. Gastric polyps : a review of clinical, endoscopic, and histopathologic features and management decisions. *Gastroenterol Hepatol* 2013 ; 9 : 640-51.
- 20.** Jung I, Gurzu S, Turdean GS. Current status of familial gastrointestinal polyposis syndromes. *World J Gastrointest Oncol* 2015 ; 7 : 347-55.
- 21.** Lam-Himlin D, Park JY, Cornish TC, et al. Morphologic characterization of syndromic gastric polyps. *Am J Surg Pathol* 2010 ; 34 : 1656-62.
- 22.** Vyas M, Yang X, Zhang X. Gastric Hamartomatous Polyps—Review and Update. *Clin Med Insights Gastroenterol* 2016 ; 9 : 3-10.
- 23.** Pintiliciu OG, Heresbach D, de-Lajarte-Thirouard A-S, et al. Gastric involvement in juvenile polyposis associated with germline SMAD4 mutations : an entity characterized by a mixed hypertrophic and polypoid gastropathy. *Gastroenterol Clin Biol* 2008 ; 32 : 445-50.
- 24.** Aretz S, Stienen D, Uhlhaas S, et al. High proportion of large genomic deletions and a genotype phenotype update in 80 unrelated families with juvenile polyposis syndrome. *J Med Genet* 2007 ; 44 : 702-9.
- 25.** Nelen MR, Kremer H, Konings IB, et al. Novel PTEN mutations in patients with Cowden disease : absence of clear genotype-phenotype correlations. *Eur J Hum Genet EJHG* 1999 ; 7 : 267-73.
- 26.** Pilarski R, Burt R, Kohlman W, et al. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome : systematic review and revised diagnostic criteria. *J Natl Cancer Inst* 2013 ; 105 : 1607-16.
- 27.** Chakrabarti S. Cronkhite-Canada Syndrome (CCS)-A Rare Case Report. *J Clin Diagn Res JCDR* 2015 ; 9 : OD08-09.
- 28.** Nakamura M, Kobashikawa K, Tamura J, et al. Cronkhite-Canada syndrome. *Intern Med Tokyo Jpn* 2009 ; 48 : 1561-2.
- 29.** Sweetser S, Ahlquist DA, Osborn NK, et al. Clinicopathologic features and treatment outcomes in Cronkhite-Canada syndrome : support for autoimmunity. *Dig Dis Sci* 2012 ; 57 : 496-502.

# Actinomyose digestive

## Gastrointestinal actinomycosis

Sandra Granier<sup>(1)</sup>, Virginie Zarrouk<sup>(2)</sup>,  
Jacques Mauillon<sup>(3)</sup>, Pascal Hammel<sup>(1)</sup>

<sup>1</sup> Hôpital Beaujon, Service d'oncologie digestive, 100 boulevard du général Leclerc, 92110 Clichy, France

<sup>2</sup> Hôpital Beaujon, service de médecine interne, 100 boulevard du général Leclerc, 92110 Clichy, France

<sup>3</sup> Hôpital Monod, Service de gastroentérologie, Le Havre

e-mail : <sandra.granier@aphp.fr>

### Résumé

L'actinomyose digestive est une infection rare et méconnue due à une bactérie saprophyte de croissance lente responsable d'une infiltration indolente des organes. Elle est souvent confondue avec une tumeur conduisant à une chirurgie d'exérèse souvent injustifiée. Son diagnostic doit être envisagé devant toute inflammation chronique avec signes morphologiques de pseudo-invasion tumorale d'origine indéterminée. Idéalement, il faudrait savoir évoquer le diagnostic précocement pour éviter un geste chirurgical mutilant voire dangereux. Il peut être fait par un examen bactériologique ou histologique et il ne faut pas hésiter à réitérer les prélèvements. Pour faciliter le diagnostic bactériologique, le laboratoire récipiendaire doit être informé de la suspicion, après un acheminement rapide du prélèvement, car la culture doit être prolongée et faite dans des conditions adéquates. Le traitement-clé est l'antibiothérapie prolongée pendant plusieurs mois par amoxicilline. La chirurgie doit être réservée aux formes compliquées.

■ **Mots clés** : actinomyose digestive, endoscopie digestive, traitement

### Abstract

*Gastrointestinal actinomycosis is a rare and often underdiagnosed infection caused by a slow growing saprophytic bacterium responsible for an indolent organ infiltration. It is often mistaken with a tumor leading to unjustified surgery. Ideally, the diagnosis should be envisaged in cases of chronic inflammation with morphologic signs of tumoral pseudo-invasion of undetermined origin. To avoid an unjustified or even deleterious surgical procedure, actinomycosis should be evoked precociously, by performing bacteriological or histological analyses that must be repeated when necessary. The laboratory should be aware of the suspected bacteria thus being able to perform prolonged anaerobic cultures after a quick transfer. The key treatment is based on prolonged administration of amoxicillin. Surgery is reserved only for complicated forms.*

■ **Key words**: gastrointestinal actinomycosis, upper gastrointestinal endoscopy, treatment

### Introduction

La première observation d'actinomyose a été décrite par Bradshaw en 1846 et l'agent infectieux a été identifié en 1877 par Bollinger. Il s'agit d'une infection chronique granulomateuse suppurative peu fréquente, due à une bactérie gram positif en forme de filament, non

sporulante. Elle se développe en atmosphère micro-aérophile, facultativement ou strictement anaérobie. Elle appartient au genre *Actinomyces* (> 98 %). L'agent causal le plus fréquent est *A. israeli* (73,3 %) [1], mais il existe plus de trente espèces dont la morphologie est extrêmement variée [2] et dont au moins six sont pathogènes pour l'homme.

**HEPATO-GASTRO**  
**et Oncologie digestive**

Tirés à part : S. Granier

Pour citer cet article : Granier S, Zarrouk V, Mauillon J, Hammel P. Actinomyose digestive. *Hépatogastro* 2018 ; 25 : 21-29. doi : 10.1684/hpg.2017.1558

Les agents responsables d'*Actinomyces* sont cités dans le *tableau 1* [1].

## Gite

Le germe *Actinomyces* est présent dans la flore orale, bronchique, gastro-intestinale et génitale à l'état indolent (on parle de germe « saprophyte »). Ainsi, on peut comprendre qu'il est difficile de distinguer une simple colonisation de la muqueuse (normale) d'une infection [3]. Autrement dit, la présence d'*Actinomyces* ne signifie pas toujours une actinomycose pathologique. Il n'existe pas de transmission inter-humaine [4].

“ Le germe *Actinomyces* est présent dans la flore orale, bronchique, gastro-intestinale et génitale à l'état indolent ”

## Dissémination

Le germe *Actinomyces* a une croissance lente [5]. L'infection se propage par contiguïté, et plus rarement par voie hématogène ou lymphatique [4]. Elle est responsable

d'une infiltration indolente des organes touchés avec de multiples abcès, fistules et sinus de drainage. Ultérieurement, les lésions évoluent vers la formation de pseudo-tumeurs caractérisées par une absence de vascularisation et une réaction scléreuse. Les facteurs favorisant la virulence sont une altération de la barrière muqueuse, la présence de corps étrangers (par exemple, un dispositif intra-utérin (DIU)), ou une co-infection bactérienne.

“ L'infection se propage par contiguïté, et plus rarement par voie hématogène ou lymphatique ”

## Épidémiologie

L'actinomycose est une infection rare dans le monde, dont l'incidence annuelle était estimée à 1/300 000 habitants dans les années 1970 [6]. Mais son incidence réelle est probablement sous-estimée en raison du faible degré de suspicion clinique, et des difficultés d'isolement et d'identification du germe. L'actinomycose affecte trois fois plus souvent les hommes que les femmes et touche préférentiellement les adultes âgés de 30 à 50 ans [7]. La mortalité varie entre 0 % et 28 % [8].

“ L'actinomycose est une infection rare ”

**Tableau 1. Agents responsables d'*Actinomyces* [1].**

Organisme	Proportion (%)
<i>Actinomyces israelii</i>	73,3
<i>A. gerencseriae</i>	2
<i>A. naeslundii</i>	6,8
<i>A. viscosus</i>	4,9
<i>A. odontolyticus</i>	1,4
<i>A. meyeri</i>	0,6
<i>A. georgiae</i>	0,2
<i>A. neuui</i>	0,2
<i>Propionibacterium propionicum</i>	3,3
<i>Bifidobacterium dentium</i>	0,4
<i>Corynebacterium matruchotii</i>	0,9
<i>Rothia dentocariosa</i>	0,4
Non identifiable	5,7
<b>Total</b>	<b>100</b>

## Siège de l'infection

L'actinomycose peut affecter les régions cervico-faciale (40 % à 60 % des cas), abdominale (20 %-30 %), thoracique (10 %-20 %) et pelvienne (3 %-5 %) [6]. Dans la région abdominale, elle atteint la région iléo-cæco-colique dans 65 % des cas [2, 10], mais peut toucher l'ensemble de l'appareil digestif [3, 6, 11].

“ L'actinomycose peut toucher l'ensemble de l'appareil digestif ”

## Facteurs de risque de l'actinomycose

Ce sont l'altération de la barrière muqueuse et l'ingestion de corps étrangers. L'altération de la barrière muqueuse peut être secondaire à des causes aussi variées qu'une appendicite aiguë ou une diverticulite, un ulcère, une perforation, un traumatisme ou une chirurgie abdominale,

une insuffisance vasculaire mésentérique, une irradiation ou une tumeur...

“ Un traumatisme ou une inflammation locale peut altérer la barrière muqueuse et favoriser une actinomyose. Une immunodépression peut l'aggraver ”

Pour les formes pelviennes, un dispositif intra-utérin en place depuis plus de deux ans et pour les formes ORL et pulmonaires, la consommation d'alcool, la mauvaise hygiène dentaire peuvent en être responsable [2].

L'actinomyose n'est pas une infection opportuniste mais l'existence d'une immunodépression (diabète, infection VIH, cancer, transplantation, traitements immunosuppresseurs...) est un facteur de risque de gravité [8, 9].

“ L'actinomyose, on n'y pense pas assez ! ”

## Clinique

En raison de son évolution lente, le tableau est le plus souvent celui d'une infection chronique, expliquant un retard fréquent au diagnostic. Ainsi, l'intervalle entre l'altération de la barrière muqueuse et l'apparition de signes cliniques conduisant au diagnostic peut être de plusieurs semaines à plusieurs années. Les symptômes ne sont pas spécifiques et dépendent du site de l'infection. Par exemple : dysphagie en cas d'atteinte de l'œsophage, sensibilité abdominale avec masse palpable en cas d'atteinte de la région iléo-cæcale, ou douleurs de l'hypocondre droit avec ictère en cas d'atteinte du foie ou des voies biliaires. Leur association à une fièvre, une altération de l'état général ou une perte de poids doit faire évoquer une actinomyose [2]. Parfois, le tableau est aigu et rapidement progressif associant fièvre, tuméfaction douloureuse, et issue de grains jaunâtres par un orifice de fistulisation ou au point de ponction pouvant mimer une infection pyogénique [5].

## Examens complémentaires

La biologie est peu contributive et se résume généralement à un syndrome inflammatoire marqué dans les formes suppurées. L'imagerie est également non spécifique. Sur la scanographie, on peut noter la présence d'une masse infiltrative avec de la nécrose suppurative en son sein, et/ou de multiples abcès, fistules et sinus de drainage.

Les examens endoscopiques peuvent également révéler une masse infiltrante avec un exsudat jaunâtre (figure 1) [22].

“ La présence d'un exsudat jaunâtre à l'endoscopie doit faire évoquer le diagnostic ”

## Diagnostic différentiel

Le caractère insidieux et souvent très infiltrant de l'actinomyose pose des problèmes de diagnostic différentiel difficiles, principalement avec une tumeur. En outre, la distinction avec un cancer sous-jacent associé peut être très difficile, d'autant que l'actinomyose est rare [12]. Les tumeurs constituent plus un diagnostic différentiel qu'un facteur de risque. En effet, des rares cas d'association d'une actinomyose avec un adénocarcinome ont été décrites : adénocarcinome de la vésicule biliaire [13, 14], métastase rectale d'un mélanome [15] ou carcinome de l'œsophage [16]. Les autres diagnostics différentiels sont la tuberculose, la nocardiose [3, 5] et les infections fongiques [8].

“ L'actinomyose est rarement associée à un cancer sous-jacent ”

## Diagnostic positif

Les meilleurs prélèvements sont les ponctions de pus et les biopsies chirurgicales. Les écouvillonnages doivent être

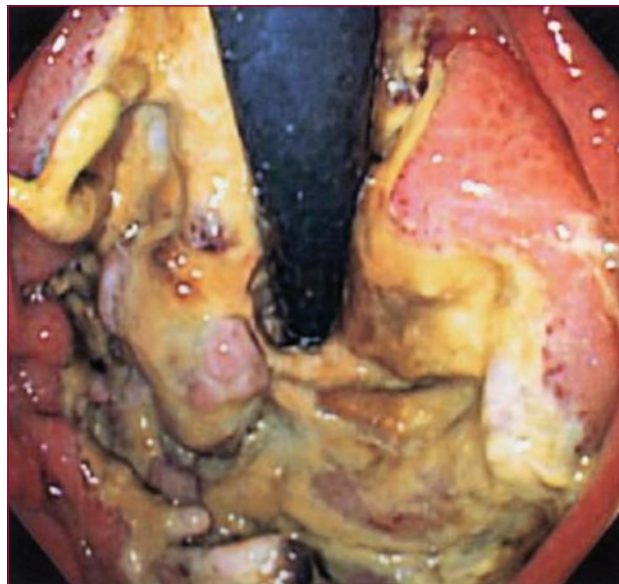


Figure 1. Endoscopie œso-gastro-duodénale : lésion ulcéro-végétante avec exsudat jaunâtre.

évités [3]. L'identification de l'agent causal est souvent très difficile, ce qui souligne l'intérêt de disposer d'échantillons multiples, car des tests négatifs n'éliminent pas une actinomycose.

## **Examen direct (examen microscopique) avec coloration de gram :**

Les *Actinomyces* sont des bacilles gram positif filamenteux de diamètre fin ( $< 1 \mu$ , à la différence des champignons), avec des extrémités externes rondes. Ils se caractérisent par une grande diversité phénotypique (pléomorphisme), rendant difficile leur identification, à l'origine d'erreur d'espèce ou même de genre.

La présence de « grains de sulfure » est hautement évocatrice d'actinomycose. Ceux-ci représentent des macro-colonies du germe avec des dépôts fibrineux et calciques et peuvent être visibles à l'œil nu sous la forme de petits grains jaunes (environ 1 mm de diamètre). Ils ne sont pas spécifiques de l'actinomycose et peuvent être rencontrés dans la nocardiose. Ils témoignent néanmoins toujours d'une infection et non d'une contamination [3], mais leur présence est inconstante (50 %) [2].

## **Culture**

Si la culture est pure et associée à la présence de polynucléaires altérés, elle témoigne d'une infection et non d'une colonisation [3]. Le laboratoire doit être informé de la suspicion d'actinomycose car la croissance étant lente et anaérobie (facultativement ou strictement), et la culture requiert une incubation prolongée (5-20 jours) [2], dans des conditions anaérobies et avec des milieux spéciaux. De plus, le transport au centre d'analyse doit être rapide ( $< 15$  minutes). La culture est négative dans la moitié des cas en raison de la prise antérieure d'antibiotiques, de l'inhibition de croissance de l'*Actinomyces* par des micro-organismes concomitants ou contaminants, des conditions de cultures inadéquates (trop courte, non anaérobie) ou d'un délai d'acheminement au laboratoire trop long [3, 17].

## **Histologie**

Elle permet en pratique de redresser le diagnostic en cas de culture négative, ce qui est la situation la plus fréquente car les gastroentérologues pensent rarement à demander d'emblée l'examen microbiologique, le diagnostic étant rarement évoqué pendant l'endoscopie [18]. Une fois que l'*Actinomyces* a envahi les tissus, il se développe une infection granulomateuse chronique favorisant l'anaérobiose. On trouve alors typiquement de nombreux abcès constitués de polynucléaires altérés, entourés d'un infiltrat histo-lympho-plasmocytaire (zone purulente centrale) et d'une couronne riche en fibrine et collagène (zone fibreuse externe). Au centre de ces abcès, il y a

typiquement les *Actinomyces* avec parfois les caractéristiques « grains de sulfure » [3] (figure 2).

## **Biologie moléculaire**

Pour l'identification précise de l'espèce, on recourt à des analyses par méthode moléculaire, notamment le séquençage du gène codant l'ARN 16s ribosomique. Pour une identification rapide, la spectrométrie de masse MALDI-TOF semble un outil prometteur. Il s'agit d'une technologie récente permettant d'identifier en un temps très court les microorganismes en analysant directement leurs protéines. Elle n'est donc pas basée sur des aspects phénotypiques ; autrement dit, elle n'est pas basée sur l'étude de la forme et des propriétés de la bactérie après l'avoir exposée à des colorants et fait pousser sur différents substrats (figure 3). Les tests sérologiques ne sont pas utiles au diagnostic.

“ L'identification de *Actinomyces* requiert un transport très rapide du prélèvement au laboratoire et une culture prolongée. ”

“ L'histologie vient à la rescousse diagnostique en cas de culture négative ”

## **Associations**

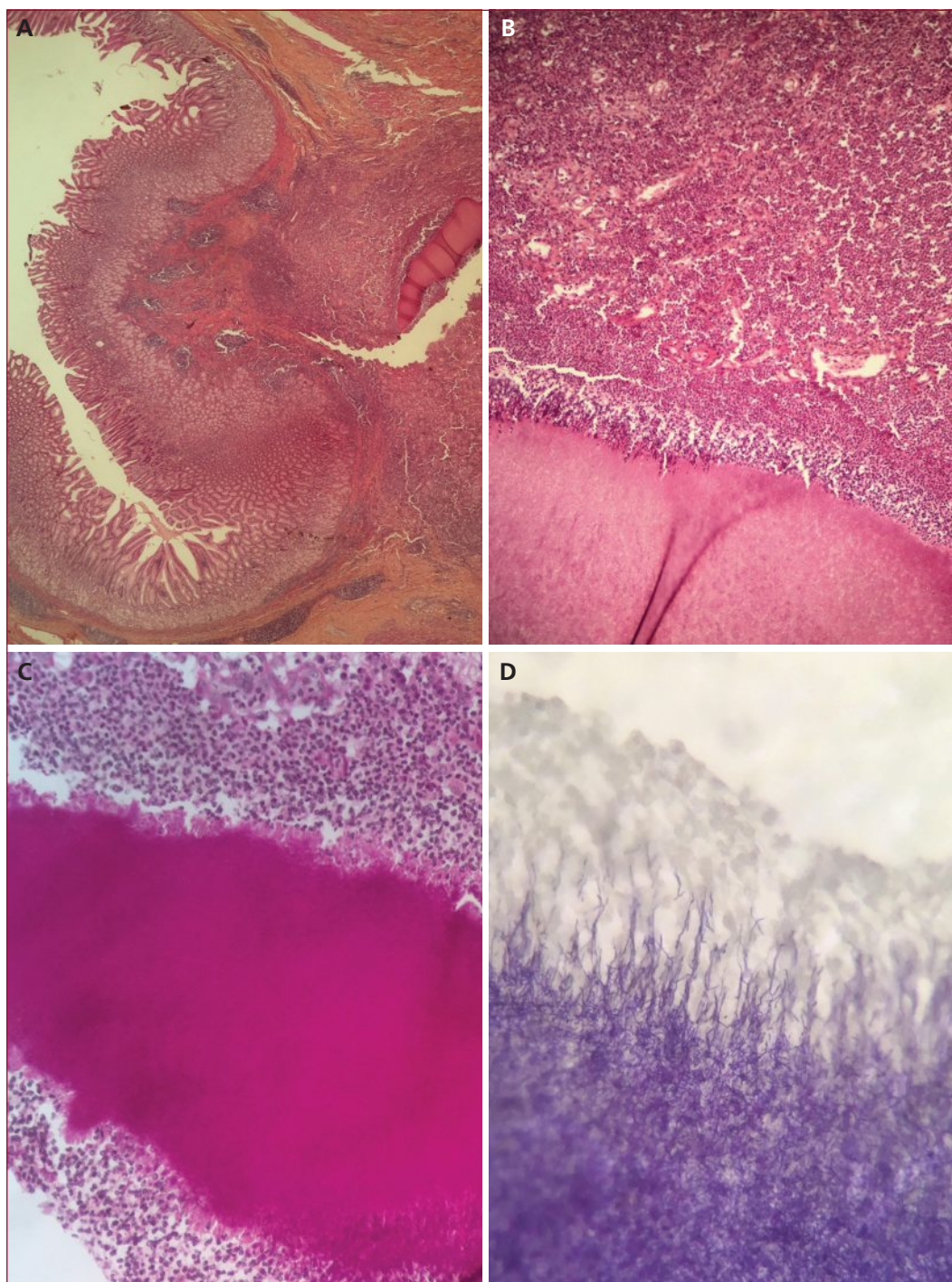
L'actinomycose peut être associée avec une co-infection bactérienne (30 %). Celle-ci peut contribuer à l'initiation et au développement de l'infection [3] en créant une atmosphère micro-aérophile (non strictement anaérobie) [17].

## **Traitement**

Le traitement clef de l'actinomycose est l'antibiothérapie. Ce bacille a une grande sensibilité aux bêta-lactamases. Dans la littérature, il existe des différences concernant le dosage et la durée de l'antibiothérapie optimale, mais il faut retenir que celle-ci doit être prolongée en raison de la mauvaise pénétration des antibiotiques au sein des tissus fibrosés [4]. La pénicilline est le traitement de choix. Pour l'actinomycose digestive, les études anciennes proposent un schéma à base de pénicilline G jusqu'à amélioration clinique puis amoxicilline par voie orale 2 g par jour en 4 prises pendant 6-12 mois [2, 6]. Il n'existe pas de publication récente avec des molécules antibiotiques « modernes » et en pratique, le traitement repose actuellement toujours sur l'amoxicilline.

Les recommandations de durée sont basées sur des données anciennes, non comparatives. Les durées

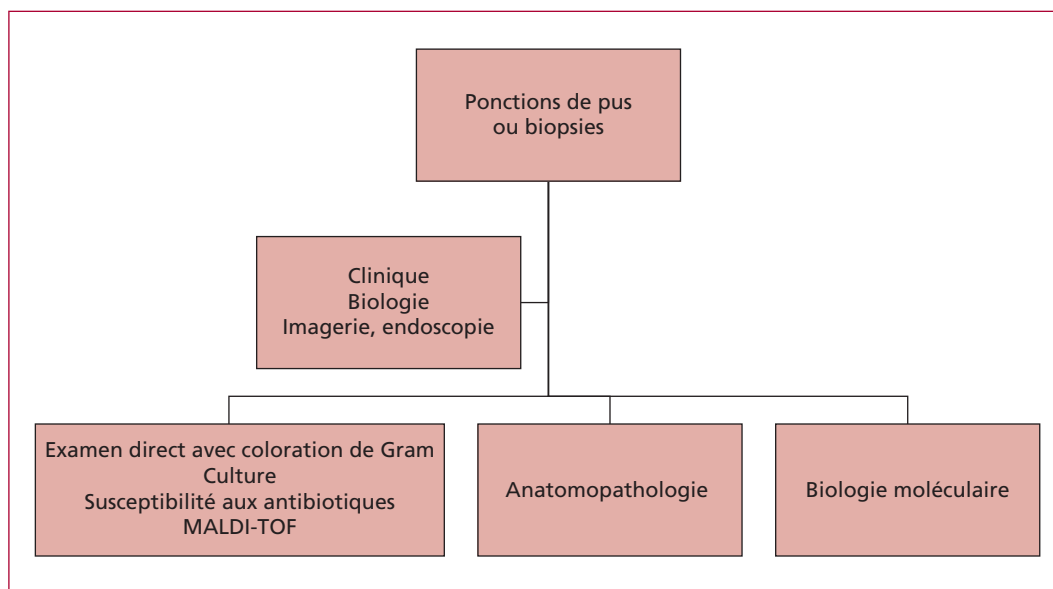




**Figure 2.** Aspects histologiques évocateurs d'*Actinomyces*. Muqueuse gastrique, relativement conservée en dehors d'une hyperplasie lymphoïde nodulaire. Présence dans la sous muqueuse (à droite) d'un abcès centré par un amas d'actinomycose. A) Coloration HES, grossissement  $\times 20$ . B) Grossissement  $\times 100$ . C) Coloration PAS positive, grossissement  $\times 200$ . D) Coloration Ziehl positive, grossissement  $\times 400$ .

plus longues sont validées en cas d'infection monomicrobienne. À l'inverse, dans les infections plurimicrobiennes au sein desquelles on trouve un peu d'*Actinomyces*, elle est réduite : certains auteurs suggè-

rent un traitement de 3 mois avec réévaluation. En cas d'allergie à la pénicilline ou de non-réponse, on peut utiliser les antibiotiques suivants : doxycycline, clindamycine ou érythromycine [1]. Les résistances aux antibiotiques sont



**Figure 3.** Algorithme des examens diagnostiques. MALDI-TOF : *Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry* [6].

rares. Certaines espèces sont résistantes à la ceftriaxone. Toutes le sont au métronidazole et aux aminosides. Concernant les fluoroquinolones, les données sont controversées [3]. Souvent, les *Actinomyces* s'intègrent dans des infections plurimicrobiennes. Il faut tenir compte de cette flore polymorphe identifiée et ne pas traiter que l'*Actinomyces*. En cas d'actinomycose compliquée, l'antibiothérapie doit, le plus souvent possible, être associée à un traitement chirurgical tel qu'un drainage d'abcès, ou une exérèse de vastes zones de tissus nécrotiques ou de fistules. Chez des malades opérés, le succès thérapeutique est supérieur en cas d'antibiothérapie associée [19]. La chirurgie permet probablement d'en diminuer la durée, même s'il n'existe pas de données claires dans la littérature à ce sujet. La durée de l'antibiothérapie pourrait en effet être raccourcie à 2-4 semaines [17].

“ **Le traitement repose sur une antibiothérapie prolongée avec l'amoxicilline.**  
**La chirurgie devrait être réservée aux formes compliquées** ”

## Prévention

Les principales recommandations sont, pour les formes ORL et pulmonaires, une réduction de la consommation d'alcool et des soins dentaires, et pour les formes

pelviennes, un changement systématique des DIU tous les 5 ans.

## Focus sur l'actinomycose gastrique

L'actinomycose gastrique est rare avec 26 cas décrits dans la littérature [20, 27] et seulement 10 accessibles sur PubMed en langue anglaise [10, 28-30]. La rareté de l'actinomycose gastrique peut être expliquée par le milieu acide de l'estomac qui empêcherait le développement d'*Actinomyces*. Nous montrons ici les données disponibles de ces malades auxquels avons ajouté un patient pris en charge dans le service de gastroentérologie de l'hôpital du Havre. Ces données sont résumées dans les *tableaux 2 et 3*. L'actinomycose gastrique semble affecter autant les hommes (6/11) que les femmes (5/11). Avec un délai de suivi variant de deux semaines à 7 ans, la mortalité était nulle. Les lésions décrites n'ont de localisation préférentielle (antre : 3/11, grande courbure gastrique : 3/11, autres : 5/11). Le principal facteur de risque était une altération de la barrière muqueuse (7/11) causée par un ulcère ou un antécédent de chirurgie gastrique. Un seul cas d'immunosuppression préalable était décrit. Il s'agissait d'un traitement par méthotrexate pour une spondylarthrite ankylosante. L'âge moyen des malades était de 59 ans (18-87). On notait aussi des symptômes non spécifiques tels qu'une douleur épigastrique, une hématomatose, un syndrome occlusif haut, ou l'association à une fièvre et une perte de poids. Comme dit plus haut, le délai entre

**Tableau 2. Actinomyose gastrique : présentation clinique et modalités diagnostiques.**

Sexe, âge (années), [référence]	Symptômes	Délai diagnostique	Facteurs de risque	EOGD : localisation, exsudat pigmenté ?	Prélèvement à l'origine du diagnostic	Diagnostic
<b>F, 65 (observation personnelle)</b>	Douleurs	Non connu	Spondylarthrite ankylosante sous méthotrexate depuis 15 ans Ulcère du pylore 6 ans auparavant DIU retiré 10 ans avant	Antre Non	Chirurgie (biopsies par EOGD + coelioscopie exploratrice négatives)	Histologie Culture anaérobie négative
<b>H, 87 [10]</b>	Douleur Distension abdominale Constipation Vomissement	2 jours	Atrophie gastrique	Grande courbure fundique Oui	Biopsies par EOGD	Histologie Culture aérobie
<b>F, 18 [20]</b>	Douleur Perte de 5 kg	2 mois		Antre Non (aspect nodulaire)	Biopsie par EOGD	Histologie <b>Pas de culture</b>
<b>H, 67 [21]</b>	Hématémèse Douleur	Non connu	Ulcérations sévères muqueuses	Grande courbure Non	Biopsies par EOGD Chirurgie	Histologie
<b>H, 71 [22]</b>	Douleur Fébricule (37,6) Perte de 5 kg	2 mois	Gastrectomie sub-totale (adénocarcinome gastrique 12 ans auparavant)	Jonction œsogastrique -> moitié de la paroi gastrique restante Oui	Biopsie par EOGD	Histologie <b>Pas de culture</b>
<b>F, 53 [23]</b>	Douleur Vomissement Fébricule Perte de 2 kg Masse épigastrique Exsudat pigmenté (incision masse percutanée)	3 mois		Non fait	Bactériologie du pus	Examen direct Culture anaérobie négative (24 h)
<b>H, 48 [23]</b>	Troubles digestifs	5 ans		Non fait	Chirurgie	Histologie Exsudat pigmenté <b>Pas de culture</b>
<b>F, 41 [24]</b>	Vomissement	2 mois	Bypass 1 an auparavant Appendicectomie Césarienne	Non fait	Chirurgie	Histologie <b>Pas de culture</b>
<b>H, 52 [25]</b>	Douleur Vomissement	5 ans	Ulcère gastrique	Non fait	Chirurgie	Histologie <b>Pas de culture</b>
<b>H, 61 [26]</b>	Douleur Asthénie Nausée Constipation Fébricule Masse épigastrique	20 jours		Antre Non	Biopsies lors de l'EOGD ? Chirurgie	Histologie Pas de culture
<b>F, 86 [27]</b>	Méléna, Fébricule 37,8	Non connu	Xanthogranulomateux gastritis	Grande courbure Oui	Biopsies lors de l'EOGD ? Chirurgie	Histologie <b>Pas de culture</b>

**Tableau 3. Actinomyose gastrique : données thérapeutiques.**

Sexe, âge (années), [référence]	Co-infection	ATB	Chirurgie (gastrectomie)	Suivi
<b>F, 65 (observation personnelle)</b>		Amoxicilline	<b>Oui</b>	7 mois
<b>H, 87 [10]</b>	<i>Streptococcus viridans</i> ?	Levofloxacin IV + Métronidazole IV 5 jours	Non	2 semaines
<b>F, 18 [20]</b>	<i>Helicobacter Pylori</i>	Peni G IV 2 semaines Amox 12 mois PO	Non	1 an
<b>H, 67 [21]</b>	<i>Helicobacter Pylori</i>	Penicilline PO	<b>Oui</b>	
<b>H, 71 [22]</b>		Peni G IV 2 semaines Peni V PO 12 mois	Non	1 an
<b>F, 53 [23]</b>	Streptocoque et <i>bacteroides</i>	Peni 28 jours + Sulfadiazine	Non	7 ans
<b>H, 48 [23]</b>			<b>Oui</b>	15 mois
<b>F, 41 [24]</b>		Imipénème 1 semaine	<b>Oui</b>	5 mois
<b>H, 52 [25]</b>		Peni G 2 mois	<b>Oui</b>	2 mois
<b>H, 61 [26]</b>		Peni V 12 jours Peni G PO 4 mois	Oui	4 mois
<b>F, 86 [27]</b>			Oui	1 an

l'apparition des premiers signes et le diagnostic d'actinomyose s'étendait de moins d'une semaine à cinq ans. Un syndrome inflammatoire était parfois présent. Il n'existait pas de signe radiologique ou endoscopique spécifique. Les examens morphologiques permettaient d'identifier une masse infiltrative avec de la nécrose suppurative en son sein évoquant un cancer. Un signe, présent dans trois observations, orientait fortement le diagnostic : la présence d'un exsudat pigmenté à l'endoscopie oeso-gastro-duodénale (pus ou grains blancs-jaunes ou bruns).

Depuis l'avènement de l'endoscopie, le diagnostic est plus souvent fait par biopsie lors de l'endoscopie oeso-gastro-duodénale. Ainsi, quand une endoscopie est réalisée, le diagnostic était fait quatre fois sur sept. Cependant, même si toutes les biopsies sont analysées en anatomopathologie, les biopsies étaient rarement analysées en bactériologie (1 fois sur 7). Tous les cas décrits dans la littérature ont été diagnostiqués par l'étude histologique. L'utilisation de techniques de biologie moléculaire pour l'actinomyose gastrique n'a jamais été décrite dans la littérature. L'actinomyose était associée à une infection bactérienne dans 4 cas sur 11.

Seul un tiers des malades a pu éviter la gastrectomie, généralement du fait de l'évocation du diagnostic lors d'une endoscopie oeso-gastro-duodénale. Le diagnostic a été fait par biopsie chez un malade, mais celui-ci a

néanmoins été opéré en raison de la crainte d'un cancer sous-jacent ; un autre malade a été opéré du fait de la négativité des biopsies et aussi de la crainte d'un cancer associé. Tous les malades sauf deux ont reçu une antibiothérapie.

## Take home messages

- L'actinomyose est due à une bactérie présente à l'état indolent dans la flore gastro-intestinale.
- L'infection est favorisée par une altération de la barrière muqueuse.
- Elle doit être envisagée devant tout signe morphologique de pseudo-invasion tumorale, mais ne doit néanmoins pas être confondue avec une tumeur.
- Le diagnostic repose sur des biopsies sous endoscopie, pour analyse bactériologique et histologique (recherche de « grains de sulfure »), qu'il faut acheminer rapidement au laboratoire. Celui-ci doit être informé de la suspicion car la culture doit être prolongée et faite dans des conditions adéquates.
- Le traitement-clé est l'antibiothérapie prolongée par amoxicilline.



## Conclusion

Il faut savoir évoquer cette affection et optimiser les méthodes diagnostiques : acheminer rapidement les biopsies pour culture au laboratoire (délai inférieur à 15 minutes, donc ne pas laisser sur la paillasse !). L'association de l'actinomycose et du cancer est rarement décrite dans la littérature. Elle doit donc être considérée comme un diagnostic différentiel et cette crainte ne doit pas conduire à une chirurgie trop rapide.

**Liens d'intérêts :** les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article. ■

## Références

Les références importantes apparaissent en gras.

1. Anonymous. Chapter 2-12-1. Anaerobic infections (individual fields) : actinomycosis. *J Infect Chemother* 2011 ; 17 : 119-20.
2. Ketata S, Ben Mabrouk M, Derbel F, *et al.* Tumoral form of abdominal actinomycosis : a retrospective case series of seven patients. *Rev Med Interne* 2010 ; 31 : 735-41.
3. Valour F, Sénéchal A, Dupieux C, *et al.* Actinomycosis : etiology, clinical features, diagnosis, treatment, and management. *Infect Drug Resist* 2014 ; 7 : 183-197.
4. Choi MM, Baek JH, Lee JN, Park S, Lee WS. Clinical features of abdominopelvic actinomycosis : report of twenty cases and literature review. *Yonsei Med J* 2009 ; 50 : 555-559.
5. De Andrade AL, Novaes MM, Germano AR, Luz KG, de Almeida Freitas R, Galvão HC. Acute primary actinomycosis involving the hard palate of a diabetic patient. *J Oral Maxillofac Surg* 2014 ; 72 : 537-41.
6. Boyanova L, Kolarov R, Mateva L, Markovska R, Mitov I. Actinomycosis : a frequently forgotten disease. *Future Microbiol* 2015 ; 10 : 613-628.
7. Khoddavaisy S, Zibafar E, Hashemi SJ. Actinomycosis in Iran : Short Narrative Review Article. *Iranian J Publ Health* 2014 ; 43 : 556-60.
8. Acevedo F, Baudrand R, Letelier LM, Gaete P. Actinomycosis : a great pretender. Case reports of unusual presentations and a review of the literature. *Int J Infect Diseases* 2008 ; 12 : 358-362.
9. Pierre I, Zarrouk V, Noussair L, Molina JM, Fantin B. Invasive actinomycosis : surrogate marker of a poor prognosis in immunocompromised patients. *Int J Infect Diseases* 2014 ; 29 : 74-79.
10. Al-Obaidy K, Alruwaili F, Al Nemer A, Alsulaiman R, Alruwaili Z, Shawarby MA. Primary gastric actinomycosis : report of a case diagnosed in a gastroscopic biopsy. *BMC Clin Pathol* 2015 ; 15 : 2.
11. Abdalla J, Myers J, Moorman J. Actinomycotic infection of the oesophagus. *J Infection* 2005 ; 51 : 39-43.
12. Garner JP, Macdonald M, Kumar PK. Abdominal actinomycosis. *Int J Surg* 2007 ; 5 : 441-8.
13. Olfa El Amine, Ahlem Lahmar, Nadia Zamali, *et al.* Actinomycosis associated adenocarcinoma of the gallbladder. *La Tunisie Médicale* 2013 ; 91 : 74.
14. Merle-Melet M, Mory F, Stempfeler B, *et al.* Actinomyces naeslundii, acute cholecystitis, and carcinoma of the gallbladder. *Am J Gastroenterol* 1995 ; 90 : 1530-1.
15. Dumitru E, Dumitru IM, Popescu R, Resul G, Bulbuc I, Rugina S. Simultaneous occurrence of two rare diseases : actinomycosis and melanoma of the rectum. *J Gastrointest Liver Dis* 2014 ; 23 : 95-8.
16. Vikram B, Chadha M, Malamud S, Yu L. Patterns of failure in carcinoma of the upper esophagus after alternating chemoradiotherapy. *Am J Surg* 1994 ; 168 : 423-4.
17. Moghimi M, Salentijn E, Debets-Ossenkop Y, Karagozoglu KH, Forouzanfar T. Treatment of cervicofacial actinomycosis : a report of 19 cases and review of literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2013 ; 18 : e627-32.
18. Lo Muzio L, Favia G, Lacaita M, *et al.* The contribution of histopathological examination to the diagnosis of cervico-facial actinomycosis : a retrospective analysis of 68 cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014 ; 33 : 1915-8.
19. Song JU, Park HY, Jeon K, Um SW, Kwon OJ, Koh WJ. Treatment of thoracic actinomycosis : A retrospective analysis of 40 patients. *Ann Thorac Med* 2010 ; 5 : 80-5.
20. Albayrak A, Albayrak M, Yılmaz B, Hamamcı M, Gökçe A. Uncommon presentation : primary gastric actinomycosis. *Turk J Gastroenterol* 2014 ; 25 : 735-6.
21. Patel N, Woodcock H, Patel K, *et al.* Gastric actinomycosis : an rare endoscopic diagnosis. *Endoscopy* 2010 ; 42 : e218-9.
22. Lee SH, Kim HJ, Kim HJ, *et al.* Primary gastric actinomycosis diagnosed by endoscopic biopsy: case report. *Gastrointest Endosc* 2004 ; 59 : 586-9.
23. Wilson E. Abdominal actinomycosis, with special reference to the stomach. *Br J Surg* 1961 ; 49 : 266-70.
24. Baierlein SA, Wistop A, Looser C, *et al.* Abdominal actinomycosis : a rare complication after laparoscopic gastric bypass. *Obes Surg* 2004 ; 17 : 1123-6.
25. Mazuji MK, Henry JS. Gastric actinomycosis. Case report. *Arch Surg* 1967 ; 94 : 292-3.
26. Lee CM, Ng SH, Wan YL, Tsai CH. Gastric actinomycosis. *J Formos Med Assoc* 1996 ; 95 : 66-8.
27. Tajima S, Waki M, Ohata A, Koda K, Maruyama Y. Xanthogranulomatous gastritis associated with actinomycosis : report of a case presenting as a large submucosal mass. *Int J Clin Exp Pathol* 2015 ; 8 : 1013-8.
28. Skoutelis A, Panagopoulos C, Kalfarentzos F, Bassaris H. Intramural gastric actinomycosis. *South Med J* 1995 ; 88 : 647-50.
29. Van Olmen G, Larmuseau MF, Geboes K, *et al.* Primary gastric actinomycosis : a case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 1984 ; 79 : 512-6.
30. Werbe G, Städtler F, Viets CH. Actinomycosis of the stomach after gastric resection. *Leber Magen Darm* 1982 ; 12 : 122-7.



# Actualités du TIPS, première partie : vers une meilleure sélection des patients

*TIPS news 1<sup>st</sup> part:  
Towards better patient  
selection*

**Chloé Billey, Martin Depaire,  
Christophe Bureau**  
 CHU Toulouse,  
 Hôpital Purpan,  
 service d'hépatogastro-entérologie,  
 31059 Toulouse cedex ;  
 Université Paul Sabatier

e-mail : <bureau.c@chu-toulouse.fr>

## Résumé

Le TIPS (*Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt*) correspond à la création d'une anastomose calibrée entre le réseau veineux hépatique et le réseau portal. L'utilisation du TIPS au cours des trente dernières années était limitée par un taux élevé de dysfonction des prothèses et par les complications du shunt chez des patients mal sélectionnés. Depuis le développement des prothèses couvertes en polytétrafluoroéthylène (PTFE), le taux de dysfonction est devenu faible. Alors que le traitement par TIPS permet un contrôle des complications de l'hypertension portale, l'amélioration en termes de survie était marginale jusqu'à récemment. Un essai randomisé multicentrique français chez des patients sélectionnés avec ascite récidivante a mis en évidence un bénéfice en termes de survie sans transplantation. Ainsi, une meilleure sélection des bons candidats au TIPS permet d'observer une augmentation de la survie. Les progrès techniques associés à une meilleure sélection des patients ont conduit à reconsidérer la place du TIPS dans l'arsenal thérapeutique de la prise en charge des complications de l'hypertension portale.

■ **Mots clés** : TIPS, hypertension portale, hémorragie digestive, ascite

## Abstract

*The Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) is the creation of a calibrated anastomosis between the hepatic venous network and the portal network. The use of TIPS over the past 30 years has been limited by a high rate of prosthetic dysfunction and shunt complications in poorly selected patients. Since the development of covered polytetrafluoroethylene (PTFE) prostheses, the rate of dysfunction has become low. While TIPS treatment allows for control of complications of portal hypertension, the improvement in survival was marginal until recently. A French multicenter randomized trial in selected patients with recurrent ascites showed a benefit in terms of survival without transplantation. Thus, a better selection of good candidates for TIPS shows an increase in survival in some patients. The technical advances associated with better selection of patients have led to a reconsideration of the role of TIPS in the therapeutic arsenal and the management of portal hypertension complications.*

■ **Key words**: TIPS, portal hypertension, digestive bleeding, ascites

**HEPATO-GASTRO  
et Oncologie digestive**

Tirés à part : Christophe Bureau

Pour citer cet article : Billey C, Depaire M, Bureau C. Actualités du TIPS, première partie : vers une meilleure sélection des patients. *Hépatogastro* 2018 ; 25 : 30-37. doi : 10.1684/hpg.2017.1552

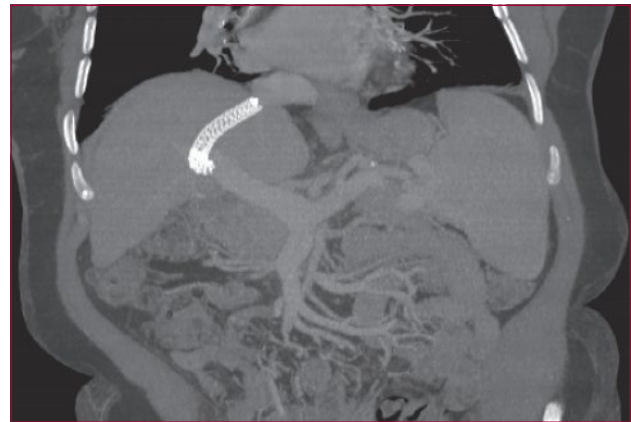
doi: 10.1684/hpg.2017.1552

## Introduction

Le TIPS (*Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt*) correspond à la création d'une anastomose calibrée entre le réseau veineux hépatique et le réseau portal. L'utilisation du TIPS au cours des trente dernières années était limitée par un taux élevé de dysfonction des prothèses et par les complications du shunt chez des patients mal sélectionnés. Depuis le développement des prothèses couvertes en polytétrafluoroéthylène (PTFE), le taux de dysfonction est devenu faible. Alors que le traitement par TIPS permet un contrôle des complications de l'hypertension portale (HTP), l'amélioration en termes de survie était marginale jusqu'à récemment. Aujourd'hui, une meilleure sélection des bons candidats au TIPS permet d'observer une augmentation de la survie chez certains patients. Ainsi, les progrès techniques associés à une meilleure sélection des patients ont conduit à reconsidérer la place du TIPS dans l'arsenal thérapeutique de la prise en charge des complications de l'HTP.

## Historique et objectif

Le TIPS est une procédure de radiologie interventionnelle. Il correspond à la création d'une dérivation porto-systémique maintenue perméable par la mise en place d'un stent couvert (*figure 1*). Il réalise une anastomose entre la veine porte et la veine cave inférieure via une veine hépatique et permet une baisse immédiate de la pression portale. Le concept remonte à 1969 imaginé par J Rösch *et al.* chez le chien afin de proposer une alternative moins invasive que la chirurgie pour traiter l'HTP [1]. Au début des années 1980, RF Colapinto *et al.* ont pour la première fois réalisé un TIPS chez l'homme dans le traitement de l'hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes [2]. Mais en l'absence d'implantation de matériel prothétique permettant de pérenniser le néo-trajet, le taux de récurrence



**Figure 1.** Reconstruction scannographique d'un TIPS. 1) TIPS, 2) Tronc porte, 3) Veine cave inférieure, 4) Cœur, 5) Foie, 6) Veine splénique.

hémorragique était important. Il a fallu attendre le développement des endoprothèses métalliques pour obtenir une meilleure perméabilité du shunt. Les premières prothèses ont été mises en place chez l'homme à partir du début des années 1990 [3]. Depuis, la standardisation de la technique et l'amélioration du matériel avec notamment le développement de prothèses couvertes dédiées [4] ont permis sa large diffusion avec une amélioration du taux de succès de la procédure et de la perméabilité à long terme du shunt. Le TIPS a depuis maintenant plus de dix ans supplanté la chirurgie de dérivation porto systémique, plus morbide, et qui ne pouvait être envisagée que chez des patients aux fonctions hépatocellulaires parfaitement conservées.

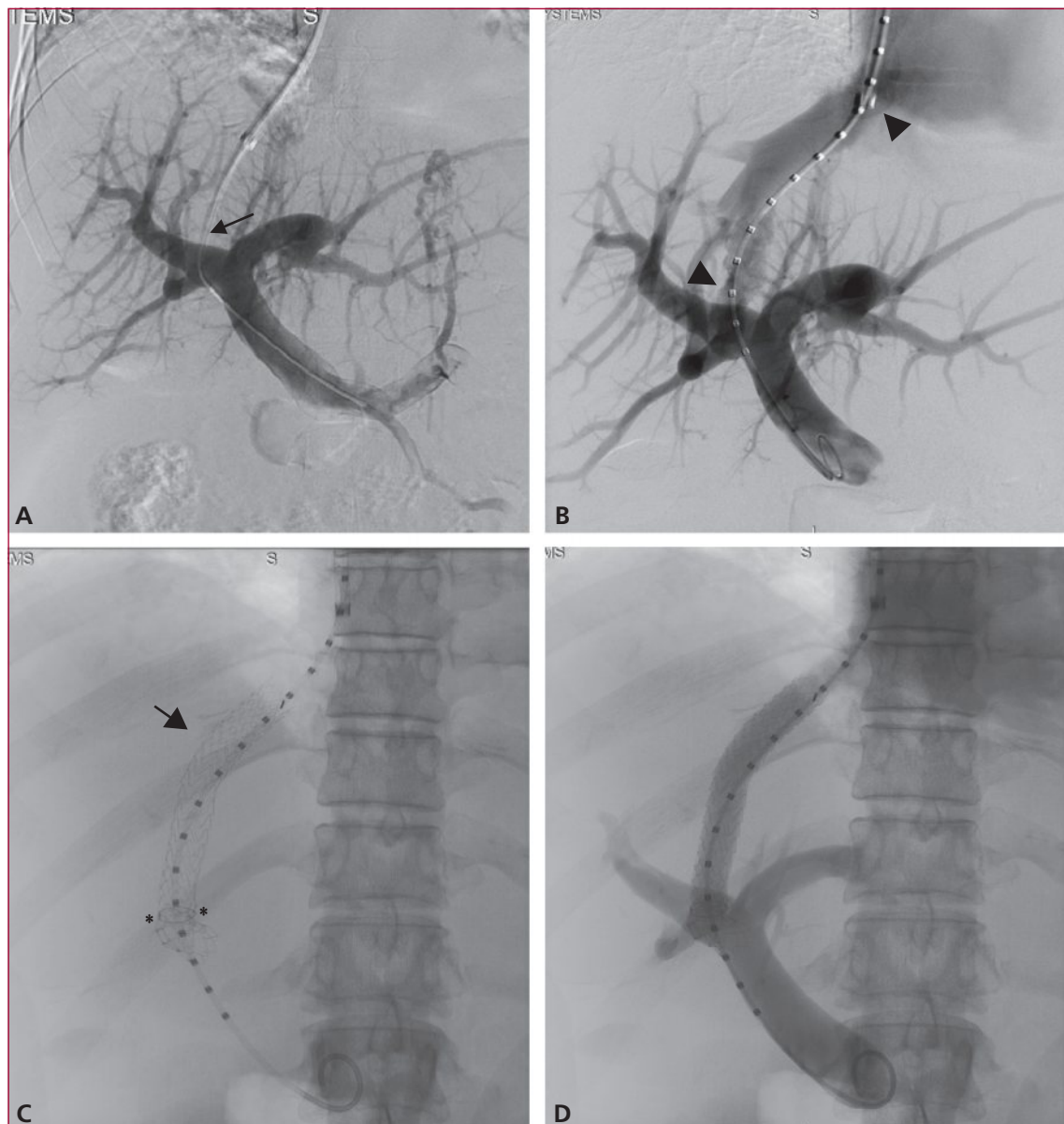
“ Le TIPS a supplanté la chirurgie de dérivation porto-systémique, plus morbide ”

La mise en place d'un TIPS se fait sous anesthésie générale ou sous sédation. La technique de mise en place est résumée sur la *figure 2*. L'ascite doit être évacuée la veille de l'intervention pour améliorer les conditions ventilatoires, diminuer l'angle entre la veine cave inférieure et les veines hépatiques et améliorer la qualité des images radiographiques. Le gradient de pression porto-systémique est mesuré en fin de procédure (entre la veine porte et la veine cave inférieure). L'objectif hémodynamique est d'obtenir un gradient inférieur à 12 mmHg. Un gradient résiduel inférieur à 5 mmHg serait un facteur de risque d'encéphalopathie hépatique et d'insuffisance hépatocellulaire.

“ L'objectif hémodynamique est d'obtenir un gradient inférieur à 12 mmHg ”

**Tableau 1. Critères d'éligibilité au TIPS préemptif**

Hémorragie digestive liée à une rupture de VO ou VCT
Contrôle du saignement en fin d'endoscopie
Patient Child-Pugh B avec saignement actif (début de l'examen) Ou Patient Child-Pugh C 10 à 12
Constataction endoscopique sous traitement vasoactif
Pas de CHC
Pas de thrombose porte



**Figure 2.** Portographie lors des différentes étapes de la mise en place d'un TIPS. A) Ponction de la branche portale droite avec mise en place d'un fil guide (flèche) dans le réseau portal. B) Portographie réalisée à l'aide d'une sonde calibrée après dilatation du trajet intrahépatique au ballonnet, permettant de mesurer la distance exacte entre l'entrée dans le réseau portal et l'ostium de la veine hépatique de drainage (flèches). C) Déploiement de la prothèse (flèche) avec la partie proximale non couverte au sein du réseau portal (étoile). D) Portographie de contrôle confirmant la perméabilité de la prothèse et l'absence d'opacification de la collatéralité porto-systémique.

## Indications

### **Hémorragie digestive liée à l'hypertension portale**

L'hémorragie digestive liée à hypertension portale représente en 2018 une indication de choix de mise en place de TIPS. Cela correspond en pratique à trois situations :

### • Le TIPS dit « de sauvetage »

L'hémorragie réfractaire correspond à un saignement non contrôlé par l'association du traitement vasoactif, antibiotique et de la ligature endoscopique. Cette situation représente environ 5 % des patients en France [5]. Dans ces conditions et en fonction des constatations endoscopiques, il est recommandé de mettre en place un traitement d'attente par sonde de tamponnement ou une

prothèse œsophagienne. La prothèse hémostatique serait une alternative plus sûre et efficace que la sonde de tamponnement en l'attente d'un traitement spécifique par TIPS. La mise en place du TIPS dans cette circonstance, permet un contrôle de l'hémorragie dans près de 90 % des cas [6]. En revanche, le taux de mortalité à six semaines reste élevé et la médiane de survie à un an proche de 50 %. La première cause de décès est la défaillance multiviscérale. Même en l'absence d'étude contrôlée, c'est une indication reconnue de mise en place de TIPS en urgence du fait d'un pronostic très sombre et de l'absence d'alternative thérapeutique.

**“ La mise en place du TIPS pour hémorragie réfractaire permet un contrôle de l'hémorragie dans 90 % des cas ”**

## • Le TIPS préemptif, ou « Early TIPS »

Au cours d'un épisode d'hémorragie digestive par HTP bien contrôlée par les méthodes médicales et endoscopiques, les facteurs de risque de récurrence hémorragique précoce sont la sévérité de la maladie, la sévérité de l'épisode hémorragique (présence de signes de choc) et l'existence d'une hémorragie active lors de l'endoscopie chez un malade sous traitement vasoactif. Le concept de « *Early TIPS* » a été introduit pour la première fois par Monesillo *et al.* en 2004 [7]. Il consiste en la mise en place d'un TIPS précoce, chez les malades considérés comme à haut risque de récurrence hémorragique (gradient de pression hépatique élevé dans cette étude). Il concerne uniquement les patients chez qui le traitement médical et endoscopique est un succès avec l'absence de saignement en fin de procédure (sinon c'est un TIPS de sauvetage). Dans une deuxième étude plus pragmatique, les malades à haut risque de récurrence hémorragique étaient définis comme les patients Child-Pugh B avec saignement actif lors de l'endoscopie initiale ou les malades Child-Pugh C 10 à 12 (tableau 1). Ce travail multicentrique prospectif européen comparait le traitement conventionnel (traitement vasoactif associé au traitement endoscopique et à l'antibiothérapie) combiné à la mise en place d'un TIPS, à une stratégie classique avec traitement conventionnel puis relai par bêtabloquant et ligatures jusqu'à éradication. L'absence de récurrence hémorragique à un an était de 50 % dans le groupe conventionnel contre 97 % dans le groupe TIPS précoce [8]. La survie à un an était de 61 % dans le groupe conventionnel contre 86 % dans le groupe TIPS précoce. La durée d'hospitalisation des malades du groupe TIPS était significativement réduite. Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes pour le risque d'encéphalopathie hépatique. Ces résultats ont été confirmés par plusieurs autres cohortes [9, 10] et un

registre européen en cours de publication (V Hernandez-Géa *et al.* AASLD 2016).

**“ Le concept de « *Early TIPS* » consiste en la mise en place d'un TIPS précoce, chez les malades considérés comme à haut risque de récurrence hémorragique ”**

La conférence de Baveno VI recommande la mise en place d'un TIPS préemptif pour chaque patient répondant aux critères tels que définis dans l'étude princeps (Child B avec saignement actif ou Child C 10-12) [15]. Dans la cohorte nationale CHOC, près d'un tiers des patients répondaient à ces critères mais seulement 7 % avaient accès au TIPS préemptif [5].

## • Prévention secondaire de la rupture de varices œsophagiennes

Après un premier épisode d'hémorragie digestive liée à l'HTP, la prévention de la récurrence repose sur l'association d'un traitement bêtabloquant non cardiosélectif et de la ligature en cas de VO ou de l'encollage en cas de varices gastriques. En cas de récurrence hémorragique malgré une prévention secondaire bien conduite, la mise en place d'un TIPS doit être discutée [11]. Les perspectives actuelles tendent à proposer le TIPS plus précocement en prévention secondaire de la récurrence hémorragique. Une méta-analyse a montré une supériorité du TIPS en prophylaxie secondaire comparé au traitement conventionnel en termes de récurrence hémorragique mais il n'existait pas de bénéfice en termes de survie [12]. Il est important de noter que le TIPS n'a actuellement aucune place en prévention primaire.

**“ Le TIPS est un traitement de seconde ligne et doit être discuté après échec de la prévention secondaire bien conduite de la récurrence hémorragique ”**

## Ascite réfractaire

L'ascite réfractaire est définie comme une ascite ne pouvant pas être mobilisée ou dont la récurrence précoce (moins de 4 semaines après l'évacuation initiale) ne peut être prévenue par les traitements médicamenteux. L'ascite réfractaire peut être « résistante » aux traitements diurétiques ou « intraitable » en raison de la survenue d'effets indésirables imposant l'arrêt des traitements diurétiques. Le bénéfice de la mise en place d'un TIPS pour la prévention de la récurrence de l'ascite est largement démontré. Dans la méta-analyse de F. Salerno *et al.* [13], la récurrence d'ascite tendue survenait chez 42 % des patients



traités par TIPS et 89 % des patients traités par paracentèses. En termes de survie, les six essais randomisés montraient jusque-là des résultats discordants. L'étude de D. Lebrech *et al.* [14] montrait une survie inférieure chez les patients traités par TIPS alors que les essais de M. Rössle *et al.* [15], P. Gines *et al.* [16] et A. Sanyal *et al.* [17] mettaient en évidence une survie similaire entre les deux groupes de patients. Enfin, les deux études de F. Salerno *et al.* [18] et Y. Narahara *et al.* [19] trouvaient quant à elles un bénéfice en termes de survie chez les patients traités par TIPS. Ces résultats contradictoires peuvent en partie être expliqués par l'hétérogénéité des critères d'inclusions et d'exclusion au sein de chaque étude. Par ailleurs, il existe une courbe d'apprentissage au cours du temps concernant à la fois la technique et la bonne sélection des patients. L'étude récente de C. Bureau *et al.* a permis de définir des critères permettant de sélectionner les « bons » candidats au traitement par TIPS. Un taux de bilirubine < 50 µmol/L et de plaquettes > 75 G/L sont associés à une meilleure survie sans transplantation [20]. Récemment, un essai randomisé multicentrique français [21] chez des patients sélectionnés avec ascite récidivante a mis en évidence un bénéfice en termes de survie sans transplantation à un an du TIPS réalisé avec une prothèse couverte. La survie sans transplantation à 1 an était de 92 % dans le groupe TIPS et de 52 % dans le groupe paracentèse. Le nombre de ponctions d'ascite était inférieur dans le groupe TIPS (32 vs. 320). Il y avait plus d'hémorragie digestive liée à l'HTP, de complications herniaires et d'hospitalisations dans le groupe paracentèses. Le taux de survenue d'une encéphalopathie hépatique était similaire dans les deux groupes (35 %).

“ Le TIPS devient un traitement de première ligne chez des patients avec une ascite tendue récidivante non contrôlée par les diurétiques ”

## Hydrothorax réfractaire

L'hydrothorax est caractérisé par la présence d'un épanchement pleural, en l'absence de pathologie cardiaque ou pulmonaire sous-jacente. Il concerne 5 % des patients cirrhotiques avec ascite réfractaire. Il prédomine à droite dans 85 % des cas. L'intérêt du TIPS dans la prise en charge de l'hydrothorax réfractaire a été suggéré au cours d'une analyse [22] incluant six études non contrôlées avec un total de 198 patients. La réponse au TIPS était complète dans près de 56 % des cas avec une régression totale de l'hydrothorax. La réponse était partielle chez 18 % des patients. Dans 21 % des cas, le TIPS ne permettait aucune amélioration. Cela suggère donc un bénéfice du TIPS chez près de 80 % des patients cirrhotiques atteints d'hydrothorax réfractaire. Il n'existe actuellement aucune étude

contrôlée. Les critères de sélection des patients sont superposables à ceux utilisés pour l'ascite réfractaire.

“ Le TIPS apporte un bénéfice chez 80 % des patients cirrhotiques atteints d'hydrothorax réfractaire ”

## Maladie vasculaire du foie

### • Thrombose porte chez le patient avec cirrhose

La présence d'une thrombose porte n'est plus une contre-indication à la mise en place d'un TIPS, et pourrait même parfois être une indication. La mise en place d'un TIPS dans un contexte de TVP complique cependant la procédure et doit être réservée à des équipes expertes. Le traitement de première intention repose sur une anticoagulation curative. Cependant, deux études récentes ont remis en question les recommandations actuelles concernant la prise en charge thérapeutique de la thrombose de la veine porte (TVP). Il existe un taux faible de reperméabilisation du tronc porte ainsi qu'un sur-risque hémorragique chez les patients traités par traitement anticoagulant qui comporte donc de nombreuses limites [23]. Dans cette situation, le TIPS pourrait être une alternative à ce traitement. Dans l'analyse de X. Qi *et al.* [12] incluant 54 articles pour un total de 424 patients traités par un TIPS pour TVP, le taux de succès était de 67 %. La mise en place d'un TIPS chez les patients porteurs d'une TVP pourrait donc être une option intéressante en cas d'échec ou de contre-indication au traitement par anticoagulant en particulier chez des patients avec une complication liée à l'HTP.

“ La présence d'une thrombose porte n'est plus une contre-indication à la mise en place d'un TIPS, et pourrait même parfois être une indication ”

Récemment, un essai contrôlé randomisé réalisé chez 73 patients porteurs d'une cirrhose avec TVP non néoplasique et antécédent d'hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes, a comparé un traitement par TIPS au traitement combiné par bêtabloquant et ligature dans la prévention de la récurrence hémorragique [24]. Le traitement par TIPS était plus efficace que le traitement combiné avec absence de récurrence chez 78 % contre 46 % des patients, respectivement. La prévalence de l'encéphalopathie hépatique et la survie à deux ans étaient similaires dans les deux groupes de patients. Dans l'étude de A. Luca *et al.* réalisée chez 70 malades, on observait une recanalisation complète du tronc porte chez 57 % des patients traités par TIPS et une amélioration au moins partielle chez plus de



85 % (alors même qu'il n'y avait pas eu d'angioplastie ni d'anticoagulants au cours et après la procédure) [25]. Bien que la difficulté de mise en place du TIPS soit impactée par la présence d'un cavernome, celui-ci ne constitue pas non plus une contre-indication formelle. Cela implique en revanche une évaluation minutieuse du système veineux péri-portal au préalable. Devant la présence d'une large collatéralité veineuse portale, la mise en place du TIPS peut être effectuée en son sein.

La thrombose portale est une complication fréquente des patients porteurs de cirrhose sévère en attente de transplantation hépatique. Maintenir un réseau portal perméable représente un véritable challenge lorsqu'il existe un projet de transplantation hépatique. La présence d'une TVP impacte la faisabilité de l'intervention et augmente significativement le risque de complication et la mortalité post opératoire. La mise en place d'un TIPS pourrait être indiquée chez les candidats à la transplantation hépatique afin de préserver la perméabilité du tronc porte. Dans le travail récent de l'équipe de R. Salem *et al.*, le taux de succès chez les patients sur liste de greffe était de plus de 90 % grâce en particulier à un abord trans-splénique [26].

## • Syndrome de Budd-Chiari

La prise en charge thérapeutique du syndrome de Budd-Chiari (SBC) repose sur l'introduction précoce d'un traitement anticoagulant afin de prévenir l'extension de la thrombose. En cas d'échec, le rétablissement d'un drainage veineux hépatique à basse pression repose sur la reperméabilisation des voies de drainage obstruées par angioplastie plus ou moins mise en place d'un stent. En cas d'échec, une dérivation porto systémique par TIPS peut être envisagée. Le traitement de dernier recours repose sur la transplantation hépatique. Le TIPS dans le traitement du SBC a fait l'objet de nombreuses publications récentes, et son efficacité est proche de 90 %. Le TIPS peut être mis en place par voie trans-veineuse hépatique ou bien par voie trans-cave. La courbe d'apprentissage dans cette indication est longue car l'abord est techniquement plus complexe et nécessite les compétences d'un centre expert. Une étude multicentrique incluant 124 malades traités par TIPS montre une excellente survie sans transplantation à 1 et 5 ans, de respectivement 88 % et 78 % [27], résultats confirmés par une étude européenne prospective [28]. Le TIPS a donc actuellement toute sa place dans la prise en charge du syndrome de Budd-Chiari aigu ou chronique entre le traitement médical et la greffe.

## Hypertension portale non cirrhotique intrahépatique

L'hypertension portale non cirrhotique correspond à un groupe hétérogène de maladies rares, caractérisées par la

présence d'une HTP en l'absence de cirrhose. La complexité des nomenclatures a amené récemment le groupe Européen des maladies vasculaires du foie (VALDIG) à réunir ces atteintes sous le nom de « maladie vasculaire porto-sinusoïdale » (MVPS). Ces maladies sont fréquemment trouvées dans le cadre d'hétopathie maligne, d'exposition à des toxiques, immunosuppresseurs (azathioprine) ou chimiothérapies (oxaliplatine), un état pro-thrombotique est également fréquemment associé ou bien encore une infection chronique par le VIH ou une maladie inflammatoire. La prise en charge des complications de l'HTP se fait par analogie à la prise en charge chez les patients porteurs d'une cirrhose en raison du très faible nombre de données dans ce groupe de patients. Récemment, une étude rétrospective multicentrique internationale a inclus 41 patients porteurs d'une HTP non cirrhotique traité par TIPS pour la prise en charge d'une hémorragie digestive non contrôlée ou d'une ascite réfractaire [29]. La mortalité globale était de 27 % lors du suivi à 5 ans et elle était plus importante chez les patients traités pour ascite réfractaire. Les autres facteurs associés à une mortalité élevée étaient un taux de créatininémie > 100 µmol/L et la présence de comorbidités extrahépatiques associées. Les auteurs suggèrent donc que les patients avec HTP non cirrhotique, une fonction rénale conservée et sans comorbidités extrahépatique sont de bons candidats à la mise en place d'un TIPS pour le traitement des complications sévères de l'HTP.

**Des données suggèrent que certains patients avec hypertension portale non cirrhotique compliquée seraient de bons candidats à la mise en place d'un TIPS**

## Prise en charge de l'hypertension portale avant chirurgie

La réalisation d'une chirurgie hépatique (principalement la résection de tumeur primitive) ou extra-hépatique intra-abdominale (chirurgie de paroi, résection digestive dans un contexte carcinologique, chirurgie biliaire...) a une morbi-mortalité augmentée chez les patients porteurs d'une hépatopathie chronique. La présence d'une HTP participe à la morbidité opératoire et constitue même un facteur indépendant de survie au cours de la chirurgie hépatique [30]. Elle expose au risque de complications hémorragique peropératoire et de décompensation post opératoire. Une hypertension portale significative  $\geq 10$  mmHg est un facteur de risque de complications postopératoire et de mortalité. Le dépistage de l'HTP est indispensable dans le cadre du bilan préopératoire d'un patient porteur d'une cirrhose en vue d'une intervention chirurgicale, même en

cas de cirrhose compensée. L'impact pronostique de l'HTP sur la survie à 3 mois et la survenue d'une décompensation hépatique post résection de CHC a été validé dans une étude récente [30]. Des techniques non invasives telles que le FibroScan® ont été évaluées pour le dépistage de l'HTP dans le bilan préopératoire d'une chirurgie abdominale chez les patients porteurs d'une cirrhose avec des résultats prometteurs. Cependant, en l'absence de signes cliniques, endoscopiques ou radiologiques d'HTP, il est recommandé une mesure du gradient porto systémique afin d'écarter une HTP significative avant une prise en charge chirurgicale.

Le concept de « TIPS néoadjuvant » pour décompression portale a été proposé pour la première fois en 1995 avant la réalisation d'une endoscopie interventionnelle à haut risque, puis en 2001 dans le cadre de la réalisation d'une chirurgie abdominale chez sept patients atteints de cirrhose avec HTP [31]. Depuis, plusieurs petites séries de patients ont été publiées, confirmant l'intérêt du TIPS préopératoire. Il n'existe cependant à ce jour qu'une seule étude contrôlée comparant la survie à un an d'un groupe de patients ayant eu une chirurgie abdominale non hépatique après la pose d'un TIPS à un groupe contrôle de patients opérés sans « TIPS néoadjuvant » [32]. Cette étude ne montrait pas de différence significative en termes de complications post-opératoires ni de survie à un an entre les deux groupes. Mais il est important de souligner que les patients des deux groupes n'étaient pas strictement comparables, et que les patients du groupe « TIPS » avaient des fonctions hépatocellulaires plus altérées que les patients du groupe contrôle, rendant ces résultats difficilement interprétables. Un essai contrôlé est nécessaire pour valider le bénéfice du TIPS néoadjuvant dans cette indication.

## “ Plusieurs petites séries publiées suggèrent l'intérêt du TIPS préopératoire ”

Les données sont donc parcellaires et hétérogènes mais il semble que le TIPS puisse être utile pour préparer une chirurgie abdominale non hépatique (cancer du côlon par exemple) [33]. En revanche sa mise en place avant un geste d'hépatectomie est très controversée et doit relever de la discussion au cas par cas dans un centre expert. Le problème de la chirurgie abdominale de paroi (hernie ou éventration) rejoint plus le problème de l'ascite réfractaire qui compromet le pronostic fonctionnel de la chirurgie et de la cicatrisation). Les meilleurs candidats au TIPS préopératoire pourraient donc être les patients avec fonctions hépatocellulaires conservées avec des complications de l'hypertension portale au premier plan et une chirurgie non hépatique.

## Take home messages

- La mise en place du TIPS pour hémorragie réfractaire permet un contrôle de l'hémorragie dans 90 % des cas.
- La conférence de Baveno VI recommande la mise en place d'un TIPS préemptif pour chaque patient Child B avec saignement actif ou Child C 10-12.
- Le TIPS est un traitement de seconde ligne et doit être discuté après échec de la prévention secondaire bien conduite de la récurrence hémorragique.
- Le TIPS devient un traitement de première ligne chez des patients avec une ascite tendue récidivante non contrôlée par les diurétiques.
- La présence d'une thrombose porte n'est plus une contre-indication à la mise en place d'un TIPS, et pourrait même parfois être une indication.

**Liens d'intérêts :** Chloé Billey et Martin Depaire déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article. Christophe Bureau déclare les liens d'intérêts suivants : Gore : intervenant - essais cliniques ; AlfaWasserman Norgine : consultant ; Abbvie Gilead : invitation congrès. ■

## Références

Les références importantes apparaissent en gras.

1. Rösch J, Hanafée W, Snow H, Barenfus M, Gray R. Transjugular intrahepatic portacaval shunt. An experimental work. *Am J Surg* 1971 ; 121 : 588-92.
2. Colapinto RF, Stronell RD, Birch SJ, et al. Creation of an intrahepatic portosystemic shunt with a Grüntzig balloon catheter. *Can Med Assoc J* 1982 ; 126 : 267-8.
3. Richter GM, Palmaz JC, Nöldge G, et al. The transjugular intrahepatic portosystemic shunt. A new nonsurgical percutaneous method. *Radiol* 1989 ; 29 : 406-11.
4. Bureau C, Garcia-Pagan JC, Otal P, et al. Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for TIPS : results of a randomized study. *Gastroenterology* 2004 ; 126 : 469-75.
5. Thabut D, Pauwels A, Carbonell N, et al. Cirrhotic patients with portal hypertension-related bleeding and an indication for early-TIPS : a large multicentre audit with real-life results. *J Hepatol* 2017 pii : S0168-8278 (17) 32281-X. doi : 10.1016/j.jhep.2017.09.002.
6. Azoulay D, Castaing D, Majno P, et al. Salvage transjugular intrahepatic portosystemic shunt for uncontrolled variceal bleeding in patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2001 ; 35 : 590-7.
7. Monescillo A, Martínez-Lagares F, Ruiz-del-Arbol L, et al. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. *Hepatol Baltim Md* 2004 ; 40 : 793-801.
8. García-Pagán JC, Caca K, Bureau C, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 2370-9.
9. Rudler M, Cluzel P, Corvec TL, et al. Early-TIPSS placement prevents rebleeding in high-risk patients with variceal bleeding, without improving survival. *Aliment Pharmacol Ther* 2014 ; 40 : 1074-80.
10. Garcia-Pagán JC, Di Pascoli M, Caca K, et al. Use of early-TIPS for high-risk variceal bleeding : results of a post-RCT surveillance study. *J Hepatol* 2013 ; 58 : 45-50.

- 11.** de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015 ; 63 : 743-52.
- 12.** Qi X, Tian Y, Zhang W, Zhao H, Han G, Guo X. Covered TIPS for secondary prophylaxis of variceal bleeding in liver cirrhosis : A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2016 ; 95 : e5680.
- 13.** Salerno F, Cammà C, Enea M, Rössle M, Wong F. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites : a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2007 ; 133 : 825-34.
- 14.** Lebre C, Giuly N, Hadengue A, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts : comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites : a randomized trial. French Group of Clinicians and a Group of Biologists. *J Hepatol* 1996 ; 25 : 135-44.
- 15.** Rössle M, Ochs A, Gülberg V, et al. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 1701-7.
- 16.** Ginès P, Uriz J, Calahorra B, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology* 2002 ; 123 : 1839-47.
- 17.** Sanyal AJ, Genning C, Reddy KR, et al. The North American Study for the Treatment of Refractory Ascites. *Gastroenterology* 2003 ; 124 : 634-41.
- 18.** Salerno F, Merli M, Riggio O, et al. Randomized controlled study of TIPS versus paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites. *Hepatol Baltim Md* 2004 ; 40 : 629-35.
- 19.** Narahara Y, Kanazawa H, Fukuda T, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis plus albumin in patients with refractory ascites who have good hepatic and renal function : a prospective randomized trial. *J Gastroenterol* 2011 ; 46 : 78-85.
- 20.** Bureau C, Métivier S, D'Amico M, et al. Serum bilirubin and platelet count : a simple predictive model for survival in patients with refractory ascites treated by TIPS. *J Hepatol* 2011 ; 54 : 901-7.
- 21.** Bureau C, Thabut D, Oberti F, et al. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts With Covered Stents Increase Transplant-Free Survival of Patients With Cirrhosis and Recurrent Ascites. *Gastroenterology* 2017 ; 152 : 157-63.
- 22.** Ditch IC, Al Bawardy BF, Saberi B, Ditch C, Kamath PS. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt for medically refractory hepatic hydrothorax : A systematic review and cumulative meta-analysis. *World J Hepatol* 2015 ; 7 : 1797-806.
- 23.** Plessier A, Darwish-Murad S, Hernandez-Guerra M, et al. Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis : a prospective multicenter follow-up study. *Hepatol Baltim Md* 2010 ; 51 : 210-8.
- 24.** Luo X, Wang Z, Tsao J, Zhou B, Zhang H, Li X. Advanced Cirrhosis Combined with Portal Vein Thrombosis : A Randomized Trial of TIPS versus Endoscopic Band Ligation Plus Propranolol for the Prevention of Recurrent Esophageal Variceal Bleeding. *Radiology* 2015 ; 276 : 286-93.
- 25.** Luca A, Miraglia R, Caruso S, Milazzo M, et al. Short- and long-term effects of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt on portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Gut* 2011 ; 60 : 846-52.
- 26.** Thornburg B, Desai K, Hickey R, et al. Pretransplantation Portal Vein Recanalization and Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Creation for Chronic Portal Vein Thrombosis : Final Analysis of a 61-Patient Cohort. *J Vasc Interv Radiol* 2017 pii : S1051-0443 (17)30754-6. doi : 10.1016/j.jvir.2017.08.005.
- 27.** Garcia-Pagán JC, Heydtmann M, Raffa S, et al. TIPS for Budd-Chiari syndrome : long-term results and prognostic factors in 124 patients. *Gastroenterology* 2008 ; 135 : 808-15.
- 28.** Seijo S, Plessier A, Hoekstra J, et al. Good long-term outcome of Budd-Chiari syndrome with a step-wise management. *Hepatol Baltim Md* 2013 ; 57 : 1962-8.
- 29.** Bissonnette J, Garcia-Pagán JC, Albillos A, et al. Role of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of severe complications of portal hypertension in idiopathic noncirrhotic portal hypertension. *Hepatol Baltim Md* 2016 ; 64 : 224-31.
- 30.** Boleslawski E, Petrovai G, Truant S, et al. Hepatic venous pressure gradient in the assessment of portal hypertension before liver resection in patients with cirrhosis. *Br J Surg* 2012 ; 99 : 855-63.
- 31.** Azoulay D, Buabse F, Damiano I, et al. Neoadjuvant transjugular intrahepatic portosystemic shunt : a solution for extrahepatic abdominal operation in cirrhotic patients with severe portal hypertension. *J Am Coll Surg* 2001 ; 193 : 46-51.
- 32.** Vinet E, Perreault P, Bouchard L, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt before abdominal surgery in cirrhotic patients : a retrospective, comparative study. *J Can Gastroenterol* 2006 ; 20 : 401-4.
- 33.** Fares N, Robic M-A, Péron J-M, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement before abdominal intervention in cirrhotic patients with portal hypertension : lessons from a pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017 doi : 10.1097/MEG.0000000000000990.

# Facteurs prédictifs d'efficacité de l'immunothérapie en oncologie digestive

## *Predictors for efficacy of immunotherapy in digestive oncology*

**Anthony Lopez**

CHRU de Nancy,  
service d'hépatogastro-entérologie ;  
Université de Lorraine et Unité Inserm  
U954,  
5 allée du Morvan  
54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France

e-mail : <anthony-lopez@hotmail.fr>

### Résumé

L'immunothérapie est en passe de révolutionner la cancérologie, avec comme idée directrice que le système immunitaire de l'hôte a le potentiel d'éradiquer la maladie, le traitement consistant simplement à optimiser les fonctions des acteurs de l'immunité. En dépit de résultats notables chez les patients atteints de mélanome ou de cancer bronchique, le taux de réponse objective n'est environ que de 20 % en oncologie digestive. Nous pouvons cependant améliorer cette situation par une meilleure connaissance de l'immunité anti-tumorale. En administrant les inhibiteurs de checkpoint immunitaire aux patients dont les tumeurs surexpriment PD-L1 (*programmed death-ligand 1*) ou présentent une instabilité microsatellitaire, le taux de réponse objective peut être multiplié par 2 voire par 3. Dans un avenir proche, nous serons certainement en mesure de prendre en compte d'autres biomarqueurs au sein de scores composites pour attribuer à chaque patient atteint de cancer digestif une « carte d'identité immunitaire » capable de prédire de manière robuste l'efficacité de l'immunothérapie.

■ **Mots clés** : immunothérapie, facteurs prédictifs, inhibiteurs de checkpoint immunitaire, instabilité microsatellitaire, néo-antigènes

### Abstract

*Immunotherapy is on the way to revolutionize oncology, with a view that the host immune system has the potential to eliminate the disease and therapy only consists in optimizing immune actors' functions. Despite significant results in patients with melanoma or lung cancer, objective response rate is only around 20% in digestive oncology. However, we can improve this situation with a better knowledge of antitumor immunity. By giving immune checkpoint inhibitors to patients with tumors overexpressing PD-L1 (programmed death-ligand 1) or exhibiting a microsatellite instability, objective response rate can be multiplied by 2 or 3. In a near future, we will certainly be able to consider other biomarkers in composite scores for assigning to each patient with digestive cancer an "immune identity card" able to strongly predict immunotherapy efficacy.*

■ **Key words**: immunotherapy, predictive factors, immune checkpoint inhibitors, microsatellite instability, neoantigens

### Introduction

Pour le cancérologue digestif, pas un jour ne se passe actuellement sans que l'immunothérapie ne

soit évoquée, notamment par les patients. Mais contrairement à nos collègues en charge des mélanomes ou des cancers bronchiques pour ne citer qu'eux, nous n'avons pas encore

**HEPATO-GASTRO  
et Oncologie digestive**

Tirés à part : A. Lopez

Pour citer cet article : Lopez A. Facteurs prédictifs d'efficacité de l'immunothérapie en oncologie digestive. *Hépatogastro* 2018 ; 25 : 38-47. doi : 10.1684/hpg.2017.1556

doi: 10.1684/hpg.2017.1556

l'occasion de prescrire ces inhibiteurs de checkpoint immunitaire en dehors d'essais cliniques. La faute à des résultats globalement décevants, avec seulement 20 % de réponse objective (RO) en oncologie digestive.

**“ Pour le cancérologue digestif, pas un jour ne se passe actuellement sans que l'immunothérapie ne soit évoquée, notamment par les patients ”**

Alors comment améliorer cette situation ? Probablement en utilisant plus tôt ces thérapies innovantes et en les associant à la chimiothérapie conventionnelle, car les résultats des études évaluant les inhibiteurs de checkpoint immunitaire en monothérapie et en  $X^{\text{ième}}$  ligne se sont avérés très modestes. L'autre voie d'amélioration passe par une meilleure sélection des patients grâce à des biomarqueurs objectifs, comme nous le faisons désormais quotidiennement avec le statut mutationnel RAS avant de prescrire un anti-EGFR en cas de cancer colorectal métastatique (CCRM). L'instabilité microsatellitaire a été le premier facteur capable de prédire l'efficacité des inhibiteurs de checkpoint immunitaire en cancérologie digestive, mais une meilleure compréhension de l'environnement immunitaire tumoral nous permettra sans doute d'aller plus loin dans la médecine personnalisée à l'ère de l'immunothérapie.

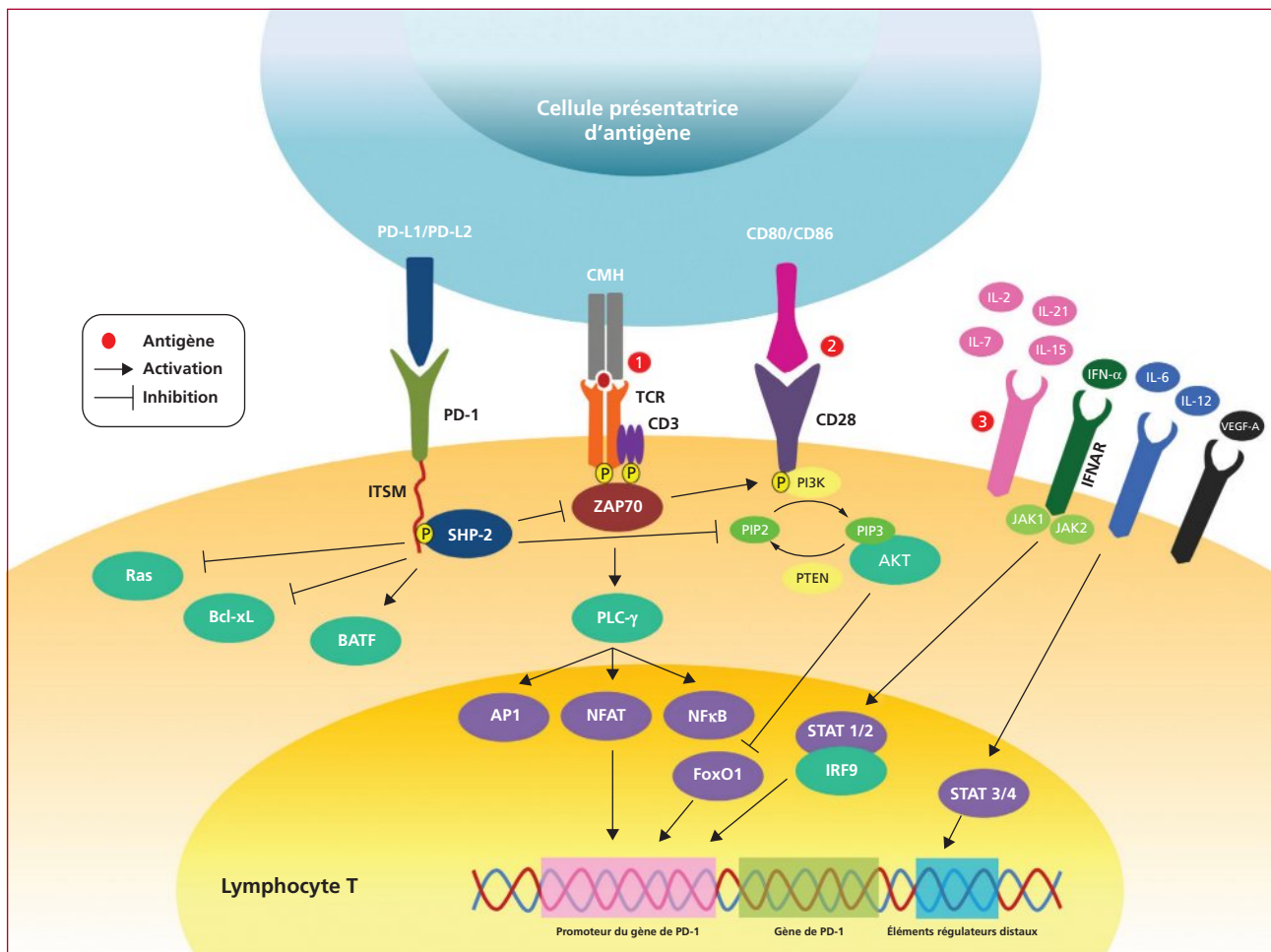
## Mieux comprendre l'immunité anti-tumorale

Tout le concept de l'immunothérapie en cancérologie repose sur l'idée que le système immunitaire de l'hôte a les capacités intrinsèques suffisantes pour éliminer les cellules cancéreuses. Cependant, ces dernières utilisent de nombreux mécanismes d'échappement pour *in fine* devenir « invisibles » vis-à-vis des acteurs du système immunitaire, leur permettant ainsi de proliférer et de disséminer. Dans un monde idéal, les néo-antigènes portés par la cellule cancéreuse seraient tous reconnus par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) des cellules présentatrices d'antigènes, lesquelles activeraient les lymphocytes T (LT) en interagissant avec leurs récepteurs (TCR pour *T cell receptor*). Les LT ainsi activés reconnaîtraient les cellules cancéreuses comme étrangères, qui seraient alors détruites. La réalité est toute autre car le cancer est capable de détourner à son propre compte un mécanisme initialement destiné à limiter la réponse immunitaire périphérique pour prévenir l'apparition de lésions inflammatoires et de maladies auto-immunes. Ce mécanisme fait intervenir les checkpoints immunitaires.

Ces derniers consistent en une série de récepteurs et de ligands portés par les cellules immunitaires et les cellules néoplasiques, dont les interactions conduisent soit à la stimulation soit à la répression de l'activité lymphocytaire T. En oncologie digestive, l'exemple le plus connu est celui du PD-1 (*programmed death-1*) et de ses ligands PD-L1 (*programmed death-ligand 1*) et PD-L2 (*figure 1*). PD-L1 est exprimé par de nombreuses cellules, dont les cellules tumorales et certaines cellules immunitaires (les monocytes par exemple) lorsqu'elles sont exposées à des cytokines pro-inflammatoires (IL-10, IFN- $\gamma$ ...), tandis que PD-L2 est principalement localisé sur les cellules dendritiques. PD-1 est quant à lui exprimé par les LT activés, et une fois lié à l'un de ses ligands, l'activité immunitaire anti-tumorale s'en trouve inhibée. Des études sur modèles murins ont ainsi montré qu'une surexpression de PD-L1 était suivie d'une augmentation de l'apoptose des LT et d'une majoration de la croissance tumorale. Cependant, l'axe PD-L1/PD-1 n'est qu'un checkpoint immunitaire parmi d'autres, expliquant partiellement pourquoi seulement 10 à 40 % des patients présentent une réponse clinique aux inhibiteurs de checkpoint immunitaire en monothérapie. La cellule tumorale est donc capable d'activer d'autres récepteurs lymphocytaires T pour échapper à la mort cellulaire.

Mais pour stimuler ces voies inhibitrices, encore faut-il que la cellule cancéreuse soit reconnue par le LT. Ce préalable indispensable pourrait en effet expliquer en grande partie les succès et les échecs de l'immunothérapie. Chaque tumeur porte des milliers de mutations somatiques différentes codant pour des protéines mutées (ou néo-antigènes) qui ne sont pas exprimées par les cellules normales. Cependant, certaines mutations sont considérées immunogènes et d'autres non, selon leur capacité à engendrer des néo-épitopes reconnaissables par les TCR des LT. En effet, des mutations ponctuelles peuvent conduire à des acides aminés mutés qui vont modifier la structure tridimensionnelle de la protéine, la rendant incompatible avec le TCR. Plus une tumeur exprime de néo-antigènes reconnaissables par les LT, plus elle est considérée comme immunogène et donc accessible à un traitement qui stimulera l'immunité. D'après les nombreuses études menées chez les patients atteints de mélanome, environ 10 mutations/mégabase, soit 150 mutations non synonymes, seraient suffisantes pour conduire à la formation fréquente de néo-antigènes reconnaissables par les LT. Ce seuil est souvent franchi par les tumeurs digestives, laissant espérer des résultats positifs avec l'immunothérapie pour nos patients dans un avenir proche, à condition de les sélectionner sur ce critère. Cependant, le microenvironnement tumoral est particulièrement complexe (*figure 2*), et d'autres facteurs influencent l'immunité anti-cancéreuse, comme le recrutement de cellules immunosuppressives ou le phénomène d'exclusion immune, dans lequel de nombreux LT sont

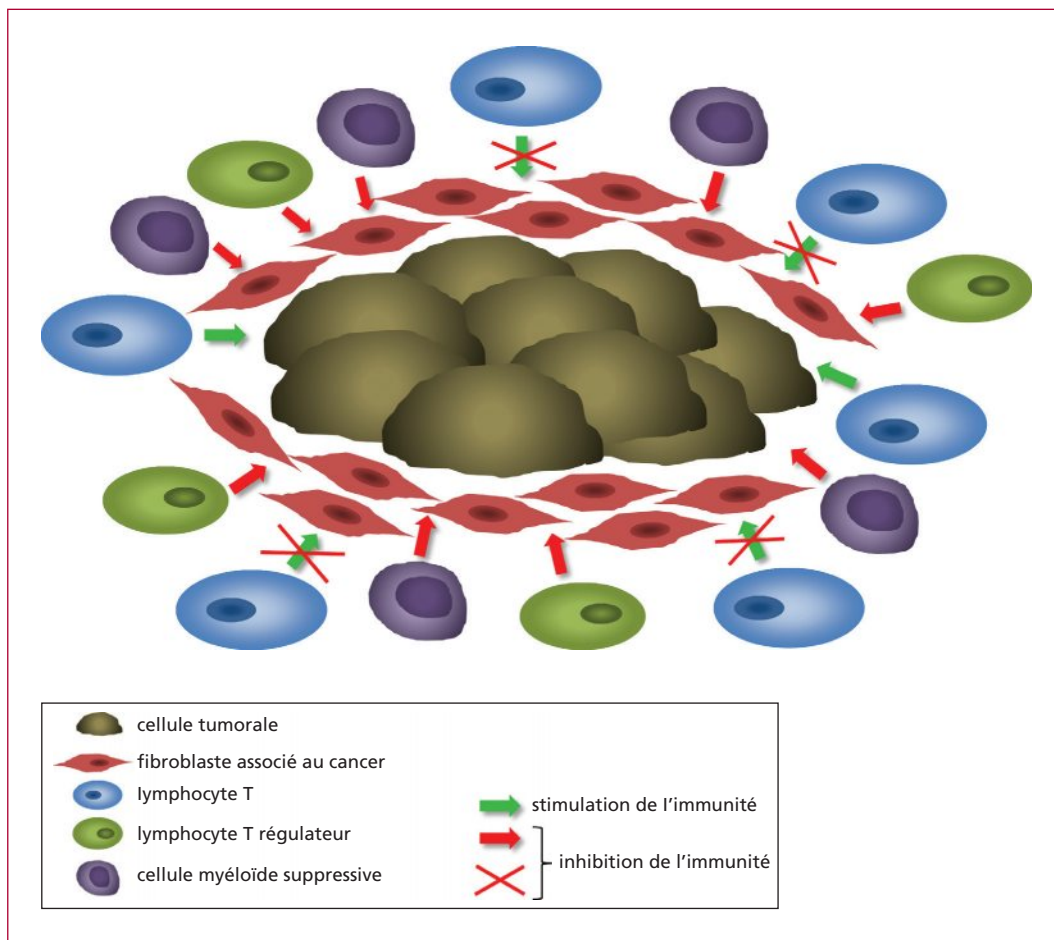




**Figure 1.** La voie du PD-1. Les LT sont actives par 3 types de signaux : signal 1 (présentation antigénique par le CMH de classe I ou II sur les cellules présentatrices d'antigènes au TCR sur les LT), signal 2 (co-stimulation via l'interaction entre les molécules B7 (CD80 ou CD86) sur les cellules présentatrices d'antigènes et le CD28 sur les LT) et signal 3 (cytokines pro-inflammatoires dans le microenvironnement tumoral). L'interaction entre PD-1 et ses ligands entraîne la phosphorylation de son motif tyrosine intracytoplasmique (ITSM). SHP-2 peut ainsi se lier à l'ITSM phosphorylé, conduisant à l'inhibition des signaux 1 et 2. LT, lymphocytes T ; PD-L1/L2, programmed-death ligand 1/2 ; CMH, complexe majeur d'histocompatibilité ; TCR, T-cell receptor ; SHP-2, SH2-domain-containing protein tyrosine phosphatase 2 ; ZAP70, ζ-chain-associated protein kinase 70.

présents en périphérie de la tumeur mais ne parviennent pas à y pénétrer. Cet état est principalement la conséquence d'un stroma abondant, créant une barrière physique autour du cœur de la tumeur, mais certaines chémokines ou facteurs vasculaires seraient également impliqués. Les LT régulateurs (ou  $T_{\text{regs}}$ ) sont une sous-population de LT  $CD4^+$  impliqués dans le maintien de la tolérance au soi, mais aussi fortement présents dans le microenvironnement tumoral des cancers digestifs. Les  $T_{\text{regs}}$  jouent un rôle-clé dans l'évasion immunitaire tumorale, en détruisant des cellules cibles allogéniques comme les LT  $CD4^+$  et  $CD8^+$ , les monocytes  $CD14^+$  ou les cellules dendritiques grâce à la sécrétion de perforines. Les données concernant les cellules myéloïdes suppressives (CMS) en oncologie digestive sont parcellaires mais il existe

un nombre croissant d'arguments en faveur de leur rôle immunosuppresseur. Il s'agit d'une sous-population de cellules myéloïdes immatures, caractérisées par un phénotype mixte entre cellules granulocytaires et monocytaires. L'induction et l'expansion des CMS sont régulées par des cytokines, des facteurs de croissance, et des médiateurs pro-inflammatoires. L'activation de STAT3 est le principal signal inducteur des CMS, suite au relargage par les cellules tumorales de facteurs comme l'IL-6, les prostaglandines ou le VEGF. Les CMS favorisent l'échappement tumoral en limitant l'infiltration et l'activité lymphocytaire T. D'autres cellules participent également à créer un microenvironnement tumoral peu immun, comme les fibroblastes associés au cancer ou *cancer-associated fibroblasts* (CAF). Tous ces acteurs (cellules tumorales, cellules « pro- » et « anti- »



**Figure 2.** Rôle du microenvironnement tumoral dans la régulation de l'immunité anti-tumorale.

immunitaires) vont alors interagir entre eux et avec la pression de sélection thérapeutique pour déterminer au final l'évolution de la maladie.

Il existe donc un équilibre dynamique entre les facteurs favorisant et ceux diminuant l'immunité anti-cancéreuse, à la fois liés à la tumeur (altérations génétiques, sécrétion de cytokines...), à l'hôte (microbiote intestinal, présence d'une infection...) et à l'environnement (exposition solaire...). Chaque individu possède alors un seuil de déclenchement à partir duquel la réponse à l'immunothérapie est possible. C'est le concept du *cancer-immune set point* [1].

**“ La réponse à l'immunothérapie n'est possible que lorsque les facteurs stimulant l'immunité anti-cancéreuse surpassent les facteurs inhibiteurs. Ces facteurs sont à la fois liés à la tumeur, à l'hôte et à l'environnement péri-tumoral ”**

## L'immunothérapie en oncologie digestive : des résultats modestes... en apparence ?

Il faut d'emblée le concéder, la révolution attendue avec l'immunothérapie n'a pas encore eu lieu pour les patients atteints d'un cancer digestif [2-12], contrairement à d'autres localisations comme le mélanome ou le cancer pulmonaire. Le taux de RO (réponse complète + réponse partielle) est en effet d'environ 20 %, et la médiane de survie globale (SG) de 7 mois (*tableau 1*). Un seul essai de phase III est pour le moment disponible, dont les résultats ont été communiqués en ce début d'année lors du congrès de l'ASCO GI [3]. Après échec de 2 lignes de chimiothérapie ou plus, 493 patients (population asiatique) avec un adénocarcinome (ADK) gastrique ou de la jonction œsogastrique (JOG) avancé non résectable ou récidivant ont été randomisés entre placebo (n = 163) et nivolumab 3 mg/kg (n = 330) toutes les 2 semaines. Le nivolumab est

un anticorps anti-PD-1, déjà approuvé dans le traitement de nombreux cancers métastatiques (mélanome, cancer bronchique non à petites cellules, carcinome urothélial de vessie...). Le critère de jugement principal était atteint, avec une médiane de SG de 5,3 mois dans le groupe immunothérapie contre 4,1 mois dans le groupe contrôle ( $p < 0,0001$ ). La survie sans progression (SSP) était également améliorée (hazard ratio [HR] = 0,60 ; intervalle de confiance [IC] à 95 % = 0,49-0,75). Le profil de tolérance était acceptable, avec seulement 10 % d'effets indésirables de grade 3 ou 4 (essentiellement asthénie, anorexie et diarrhée). Aucune donnée concernant l'éventuel caractère prédictif du statut PD-L1 n'a été rapportée.

“ **Le taux de réponse objective est d'environ 20 % et la médiane de survie globale de 7 mois avec les inhibiteurs de checkpoint immunitaire en oncologie digestive** ”

Malgré tout, on se doit de nuancer ce tableau quelque peu pessimiste. La plupart des études sont en phase préliminaire, avec un faible nombre de patients, par ailleurs souvent lourdement pré-traités. Trois résultats sont cependant d'un intérêt particulier.

Premièrement, dans l'essai de phase II KEYNOTE-059, l'association de pembrolizumab (anticorps anti-PD-1) et d'une chimiothérapie de type cisplatine + 5-fluorouracile (5-FU) ou capecitabine chez 25 patients avec un ADK gastrique ou de la JOG métastatique HER2 négatifs non pré-traités était associée à un taux de RO de 60 %, une médiane de SSP de 6,6 mois et une médiane de SG de 13,8 mois. Ces données suggèrent qu'en plus de leur efficacité en monothérapie chez les patients chimiorésistants, les anti-PD-1 pourraient avoir un intérêt dès la 1<sup>ère</sup> ligne en combinaison avec la chimiothérapie conventionnelle chez les patients avec un cancer œsogastrique avancé. L'étude de phase III est en cours (NCT02494583 ou KEYNOTE-062). Deuxièmement, de très bons résultats ont été obtenus en 3<sup>e</sup> ligne ou plus avec le pembrolizumab en monothérapie chez des patients ayant un CCRm avec instabilité microsatellitaire (MSI) [8]. En effet, le taux de RO était de 62 % et les médianes de SSP et de SG n'étaient pas atteintes. Ces résultats sont à comparer avec un taux de RO nul, une médiane de SSP de 2,2 mois et une médiane de SG de 5,0 mois chez les patients MSS (sans instabilité microsatellitaire). Quelle que soit l'origine de leur primitif, les patients avec une tumeur MSI constituent donc un sous-groupe de choix pour les inhibiteurs de checkpoint immunitaire.

Enfin, le cancer du canal anal (CCA) semble être la localisation la plus sensible à l'immunothérapie en oncologie digestive. En effet, en 2<sup>e</sup> ligne ou plus, le nivolumab et le pembrolizumab étaient associés à taux de RO respectifs de 24 % et 17 % [11, 12]. Les médianes de

SG correspondantes étaient de 11,5 et 9,3 mois. Ceci pourrait s'expliquer par l'origine virale des CCA, puisque 90 % d'entre eux sont dus à une infection persistante à HPV (*human papillomavirus*). Les antigènes viraux sont reconnus comme étrangers par le système immunitaire, ce qui aboutit à une infiltration accrue des LT au niveau du site tumoral, favorisant ainsi la réponse aux inhibiteurs de checkpoint immunitaire. Au vu de tous ces résultats, il apparaît donc nécessaire d'identifier des facteurs prédictifs d'efficacité robustes de l'immunothérapie pour que seuls les patients les plus sensibles soient traités, évitant aux autres une toxicité potentielle inutile, mais également dans un souci d'efficience médico-économique car toutes ces immunothérapies sont onéreuses.

“ **Trois cas de figure favorables se détachent avec l'immunothérapie en oncologie digestive : l'association inhibiteurs de checkpoint immunitaire + chimiothérapie dans les cancers gastriques, les tumeurs microsatellite instable et les cancers du canal anal** ”

## Comment prédire l'efficacité de l'immunothérapie en oncologie digestive ?

### Le statut PD-L1

Le statut PD-L1 se mesure le plus souvent au niveau des cellules tumorales par immunohistochimie. Quatre anticorps sont approuvés par la FDA (22c3, 28-8, SP263, SP142) sans qu'aucun d'entre eux n'ait montré de supériorité par rapport aux autres. Le seuil de positivité varie selon les études, mais en général, une tumeur est considérée comme PD-L1+ si au moins 1 % des cellules expriment PD-L1. Cependant des seuils de 5 % et même 50 % ont été rapportés. Environ un cancer digestif sur deux est PD-L1+, ce qui est associé à une moins bonne SG [13]. L'expression de PD-L1 est fortement corrélée à de nombreux marqueurs de l'immunité cellulaire, comme l'IFN- $\gamma$ , les granzymes ou CXCL9 et 10. Certaines limites dans l'évaluation du statut PD-L1 sont à souligner, comme le biais d'échantillonnage qui sous-estime l'expression de ce marqueur. En effet, PD-L1 n'est pas exprimé de manière homogène au sein d'une même tumeur, et selon l'endroit où la biopsie est effectuée, les résultats peuvent varier. Chez 53 patients avec un carcinome rénal, le taux de discordance dans l'évaluation du statut PD-L1 entre lésion primitive et métastases s'élevait à 21 % [14]. De plus en plus de données sont en faveur du caractère prédictif de la positivité tumorale de PD-L1 sur l'efficacité des anti-PD1/PD-L1 (figure 3). Ainsi, le taux de RO est doublé voire triplé

**Tableau 1. Principaux résultats de l'immunothérapie en oncologie digestive.**

Type tumoral	Étude/Premier auteur	Phase	Cible	Bras de traitement	Nombre de patients	SG médiane (mois)	SSP médiane (mois)	Taux de RO (%)	Réf.
Œsophage	KEYNOTE-028	Ib	PD-1	Pembrolizumab	23	-	-	30	[2]
Estomac + JOG	Kang	III	PD-1	Nivolumab	330	5,3	1,6	11	[3]
			-	Placebo	163	4,1	1,5	0	
	CheckMate-032	I/II	PD-1	Nivolumab (3 mg/kg)	59	6,2	-	12	[4]
			PD-1/CTLA4	Nivolumab (1 mg/kg) + ipilimumab (3 mg/kg)	49	6,9	-	24	
			PD-1/CTLA4	Nivolumab (3 mg/kg) + ipilimumab (1 mg/kg)	52	4,8	-	8	
	KEYNOTE-059	II	PD-1	Pembrolizumab ( $\geq$ L3)	259	5,6	-	12	[5]
			PD-1	Pembrolizumab + cisplatine + 5-FU (L1)	25	13,8	6,6	60	
Colorectal	JAVELIN	Ib	PD-L1	Avelumab (entretien post-L1)	89	-	3,0	10	[7]
				Avelumab (L2)	62	-	1,2	9	
	Le	II	PD-1	Pembrolizumab (patients MSI)	13	NA	NA	62	[8]
				Pembrolizumab (patients MSS)	25	5,0	2,2	0	
	CheckMate-142	II	PD-1	Nivolumab (3 mg/kg)*	74	NA	9,6	31	[9]
			PD-1/CTLA4	Nivolumab (3 mg/kg) + ipilimumab (1 mg/kg)	30	NA	NA	33	
	NCI9673	II	PD-1	Nivolumab	37	11,5	4,1	24	[11]
	KEYNOTE-028	Ib	PD-1	Pembrolizumab	43	9,3	3,0	17	[12]

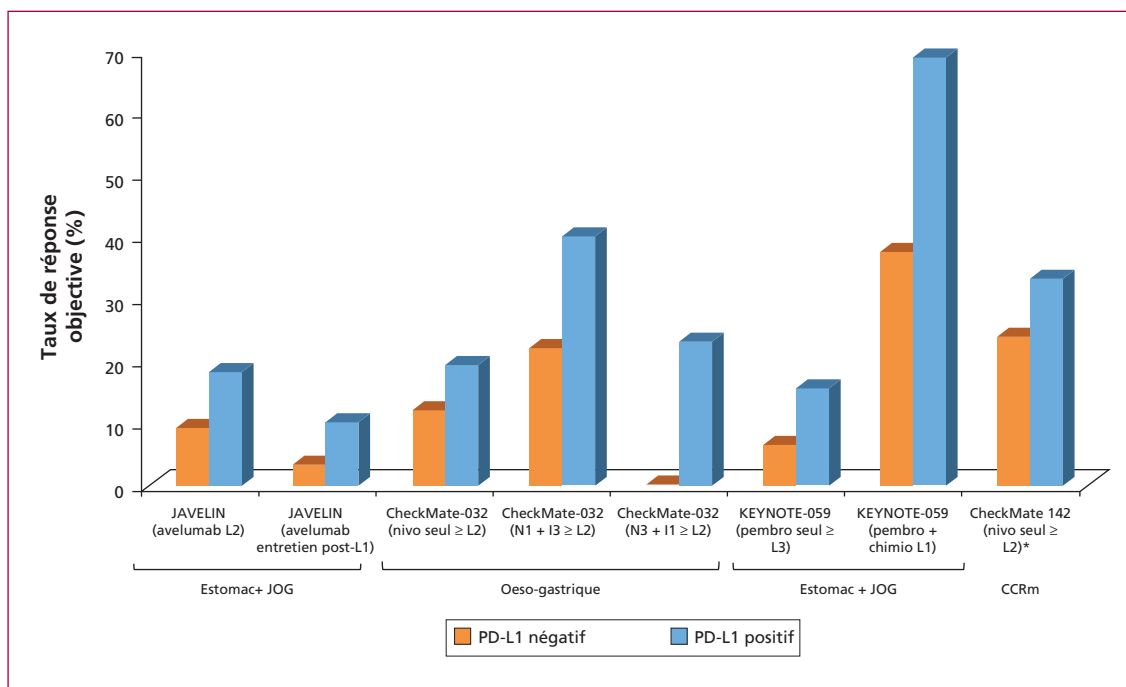
SG, survie globale ; SSP, survie sans progression ; RO, réponse objective ; réf., référence ; L, ligne ; 5FU, 5-fluorouracile ; MSI, instabilité microsatellitaire ; MSS, microsatellite stable ; JOG, jonction œsogastrique ; PD-1, Programmed Death-1 ; CTLA-4, Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4 ; NA, non atteinte ; \*résultats actualisés.

chez les patients avec une tumeur PD-L1+ par rapport à ceux porteurs d'une lésion PD-L1-. Ceci reste toutefois à confirmer sur des populations plus importantes. De manière intéressante, le différentiel de réponse n'était que de 7 % au sein du groupe de 74 patients avec un CCRm MSI traités par nivolumab seul en 2<sup>e</sup> ligne ou plus dans l'essai CheckMate 142, suggérant que le statut MSI serait un facteur prédictif plus fort que PD-L1 [9].

**“ Chez les patients avec une tumeur digestive PD-L1+, le taux de réponse objective est doublé voire triplé par rapport aux patients porteurs d'une lésion PD-L1- ”**

## L'instabilité microsatellitaire

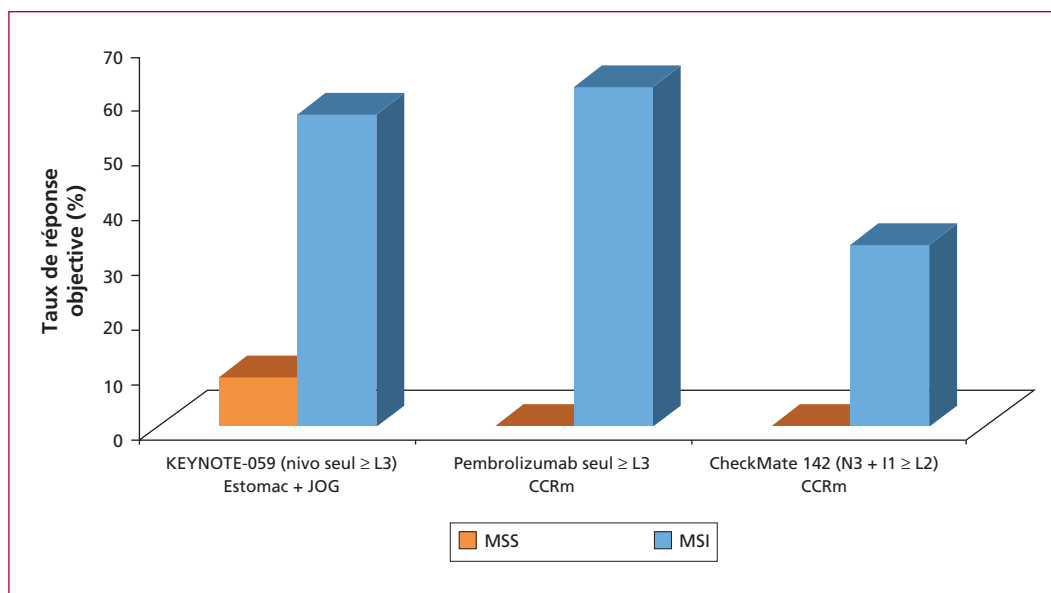
Environ 15 % des patients avec un CCR et 22 % de ceux avec un cancer gastrique ont une tumeur MSI, ce qui est associé à un meilleur pronostic. Depuis la communication en 2015 au congrès de l'ASCO (rapidement publiés ensuite dans le *New England Journal of Medicine*) de résultats impressionnants avec le pembrolizumab seul chez des patients ayant un CCRm MSI [8], l'instabilité microsatellitaire fait l'objet de toutes les attentions dans le domaine de l'immunothérapie. En effet, si l'on s'intéresse aux taux de RO rapportés dans les résultats préliminaires des études en cours, la différence entre les patients porteurs d'une tumeur MSI ou MSS est flagrante, passant respectivement d'environ 60 % à moins de 10 % (figure 4). Ce constat a



**Figure 3.** Taux de réponse objective associés à l'immunothérapie en oncologie digestive en fonction du statut PD-L1. CCRm, cancer colorectal métastatique ; JOG, jonction oeso-gastrique ; PD-L1, *programmed death-ligand 1* ; L, ligne ; nivo, nivolumab ; N1 + I3, nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg ; N3 + I1, nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg ; pembro, pembrolizumab ; \*100 % de patients MSI.

incité les investigateurs d'essais cliniques à tester les inhibiteurs de checkpoint immunitaire au sein de cohortes de patients avec une tumeur MSI, sans tenir compte de l'origine du primitif, ouvrant la voie à une médecine

personnalisée « moléculaire ». Récemment, Le *et al.* ont analysé l'efficacité du pembrolizumab chez 86 patients avec une tumeur MSI, dont 76 % de cancers digestifs [15]. Le taux de RO était de 53 % dont 21 % de réponses



**Figure 4.** Taux de réponse objective associés à l'immunothérapie en oncologie digestive en fonction du statut MSI/MSS. CCRm, cancer colorectal métastatique ; JOG, jonction oeso-gastrique ; MSI, instabilité microsatellitaire ; MSS, microsatellite stable ; nivo, nivolumab ; L, ligne ; N3 + I1, nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg.



complètes. Après 2 ans de suivi, 53 % des patients n'avaient pas progressé et 64 % étaient toujours en vie (les médianes n'étaient pas atteintes). Comme décrit plus haut, les néo-antigènes générés par des mutations somatiques au sein des cellules tumorales stimulent la réponse immunitaire de l'hôte, et c'est par ce biais que les tumeurs MSI auraient une réponse à l'immunothérapie majorée. En effet, dans le travail fondateur de Le et al., le nombre moyen de mutations par tumeur MSI était de 1782 contre seulement 73 pour les tumeurs MSS ( $p = 0,007$ ), suggérant qu'une charge mutationnelle élevée, au-delà même du statut MSI, serait un facteur prédictif majeur.

“ **Le statut micro satellite instable est à l'heure actuelle le facteur prédictif d'efficacité le plus pertinent des inhibiteurs de checkpoint immunitaire** ”

### La charge en néo-épitopes mutationnels

Cela a été bien démontré chez des patients avec un cancer bronchique non-à petites cellules traités par pembrolizumab : plus le nombre de mutations non homonymes au sein de la tumeur est élevé, plus le taux de RO, le bénéfice clinique durable et la SSP sont significativement augmentés [16]. Les données robustes en oncologie digestive sont pour le moment manquantes mais il existe des arguments indirects, puisque les tumeurs MSI, qui sont considérées comme les plus sensibles aux inhibiteurs de checkpoint immunitaire, présentent une charge mutationnelle élevée. Une étude sur 619 patients avec un CCR a ainsi démontré que les tumeurs MSI, mais aussi certaines tumeurs MSS mutées pour PolE et PolD (enzymes codant pour une polymérase impliquée dans la réparation de l'ADN) présentaient significativement plus de mutations que les tumeurs MSS, et que cela était corrélé avec l'infiltration tumorale en LT et la survie spécifique [17]. Des études supplémentaires sont requises pour confirmer ces données, mais la charge mutationnelle a un grand potentiel pour sélectionner les patients répondeurs à l'immunothérapie.

“ **La charge en néo-épitopes mutationnels apparaît comme l'élément central de l'immunité anti-tumorale, ce qui fait de ce paramètre le plus prometteur en termes de prédiction d'efficacité de l'immunothérapie** ”

### Le phénotype tumoral

Ce concept naissant englobe différents éléments de l'immunité anti-tumorale précédemment évoqués.

Il existerait ainsi 3 phénotypes tumoraux associés à des réponses variables à l'immunothérapie [1].

Dans le phénotype inflammatoire, les tumeurs sont infiltrées par de nombreuses cellules immunitaires, comme des LT CD8+ sous forme de cellules T infiltrant les tumeurs (TILs), des cellules suppressives T, B ou myéloïdes, ou des fibroblastes associés au cancer. Ceci suggère la présence d'une immunité anti-tumorale préalable, mais qui aurait été bloquée par une immunosuppression au niveau du lit tumoral. Chez des patients avec un mélanome métastatique, la réponse au pembrolizumab est directement corrélée à la densité en TILs CD8+ au niveau du front d'invasion tumoral [18]. Dans l'étude de Le et al., ce paramètre semblait aussi associé à la RO et à la stabilité tumorale ( $p = 0,017$ ), ainsi qu'à la SSP et à la SG dans les CCRm, mais cette dernière tendance n'était pas significative [8]. Les anti-PD-1/PD-L1 seraient donc efficaces en cas de tumeur inflammatoire, mais compte tenu des faibles effectifs, ces données sont à confirmer.

Dans le phénotype d'exclusion immune, de nombreux LT sont présents en périphérie de la tumeur, mais n'y pénètrent pas car bloqués en périphérie par le stroma. Ceci suggère qu'une réponse anti-tumorale préexistante a été rendue inactive par un blocage de la migration des cellules immunes dans la tumeur, rendant l'efficacité des inhibiteurs de checkpoint immunitaire incertaine.

Le 3<sup>e</sup> phénotype est celui du désert immunitaire, dans lequel très peu ou pas de LT CD8+ sont présents, suggérant l'absence d'immunité anti-tumorale préexistante. Le facteur limitant est donc la capacité de l'hôte à fabriquer des cellules T activées anti-tumorales. Ce type de tumeur répond rarement à l'immunothérapie. Même si ce concept de phénotype immunitaire tumoral demande à être évalué davantage, il semble intéressant d'envisager la lésion cancéreuse dans sa globalité si l'on veut prédire l'efficacité de l'immunothérapie.

### Le microbiote intestinal

Il existe des données croissantes concernant le rôle du microbiote dans la carcinogénèse digestive. La dysbiose est en effet impliquée dans l'inflammation liée au cancer, en activant l'expression de gènes de survie au sein des cellules tumorales et de gènes favorisant la réaction inflammatoire dans le microenvironnement tumoral. Cependant, les relations entre microbiote intestinal et cancer sont complexes, avec de multiples interactions entre alimentation, acides biliaires et système immunitaire. Les inhibiteurs de checkpoint immunitaire de type anti-CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4) se sont révélés inefficaces pour traiter des tumeurs sous-cutanées chez des souris dépourvues de flore intestinale ou préalablement traitées par antibiotiques [19]. De manière intéressante, la sensibilité aux anti-CTLA-4 a pu être

restaurée par un gavage en *Bacteroides fragilis*, une immunisation avec des polysaccharides de *B. fragilis* ou le transfert adoptif de cellules T spécifiquement dirigées contre *B. fragilis*. Les auteurs ont ainsi suggéré que l'efficacité des anti-CTLA-4 dépendait de l'abondance en bactéries du genre *Bacteroides* au sein du microbiote intestinal, à l'origine d'une activation des cellules dendritiques produisant de l'IL-12 et des cellules Th1. Même si le microbiote ne semble pas aussi déterminant pour l'efficacité des anti-PD-L1, il a été démontré sur des modèles murins que les bactéries du genre *Bifidobacterium* pouvaient induire une activation des cellules dendritiques CD11c<sup>+</sup> conduisant à une majoration de la réponse anti-cancéreuse et à une croissance tumorale plus lente [20]. Ces données sont bien entendu à confirmer chez l'Homme, mais l'impact du microbiote intestinal sur l'efficacité de l'immunothérapie est un domaine très actif de recherche.

## La génétique et l'épigénétique tumorales

Comme évoqué précédemment, la charge mutationnelle au sein d'une tumeur donnée conditionne en grande partie son profil immunitaire et *in fine* sa réponse à l'immunothérapie. Cependant, certaines mutations peuvent avoir un impact négatif sur l'immunité anti-cancéreuse. Par exemple, certaines mutations de *KRAS* ou de *BRAF* peuvent diminuer la transcription des molécules du CMH de classe I et donc la présentation antigénique. La densité des ligands pour les LT situés sur les cellules tumorales s'en trouve réduite, créant une lésion moins inflammatoire, moins immunogène et donc plus difficile d'accès pour l'immunothérapie. Les CCR arborent souvent des niveaux élevés de TGF- $\beta$ , favorisant le développement de T<sub>regs</sub>, à l'origine d'un micro-environnement tumoral immunosuppressif. Dans l'ADK pancréatique, le TGF- $\beta$  joue un rôle essentiel dans la formation d'un stroma abondant qui va créer une véritable barrière physique à la pénétration des LT au sein du parenchyme tumoral.

## La génétique de l'hôte

Chaque individu répond d'une manière différente aux agents infectieux et il existe une grande variabilité inter-individuelle quant à la susceptibilité aux maladies inflammatoires chroniques. Des déterminants génétiques pourraient également influencer le phénotype tumoral et le seuil de déclenchement de l'immunité anti-tumorale. Par exemple, certains polymorphismes du gène *TLR4* affectent négativement l'activation des LT dirigés contre les néo-antigènes tumoraux et donc la réponse à la radiothérapie et à la chimiothérapie chez les patientes avec un cancer du sein. D'autres polymorphismes concernant des *loci* liés à l'immunité pourraient aussi diminuer l'efficacité de l'immunothérapie, comme les

gènes codant pour le TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B, NOD2 ou les protéines JAK/STAT.

## Les facteurs environnementaux

Certains facteurs extrinsèques pourraient enfin influencer la réponse à l'immunothérapie, comme la présence d'agents infectieux, l'alimentation ou certains médicaments comme les statines. Il a également été démontré que les taux d'IL-6 et de CRP étaient augmentés en cas de diminution de l'exposition solaire. Pour le moment, aucune étude ne l'atteste, mais on peut supposer qu'en cas de baisse de l'exposition solaire, la réaction inflammatoire intratumorale et l'efficacité de l'immunothérapie pourraient être majorées.

“ D'autres facteurs prédictifs sont à confirmer, comme le phénotype tumoral, le microbiote intestinal, la génétique de l'hôte ou certains facteurs environnementaux comme l'exposition solaire ”

## Perspectives

Depuis 5 ans, l'immunothérapie a généré des espoirs considérables en cancérologie, mais l'oncologue digestif pouvait, à juste titre, se sentir à l'écart de cette révolution, compte tenu des résultats modestes obtenus dans sa spécialité. Cependant, il était probablement indispensable de revenir aux fondamentaux pour mieux comprendre l'immunité anti-tumorale. Grâce à cet essentiel travail pré-clinique, les premiers résultats (spectaculaires) des inhibiteurs de checkpoint immunitaire ont été rapportés chez les patients avec une tumeur MSI. Le lien entre charge mutationnelle, néo-antigènes, immunité et efficacité de l'immunothérapie était fait. Demain nous irons plus loin, en créant pour chaque patient une « carte d'identité immunitaire » de sa tumeur, permettant de prédire sa réponse à l'immunothérapie. Récemment, une équipe autrichienne a analysé l'environnement immunitaire de 8 243 tumeurs provenant de 20 localisations différentes [21]. Les auteurs ont construit un score composite, l'immunophénoscore, basé sur l'expression de gènes regroupés en 4 catégories : molécules du CMH, immunomodulateurs, cellules effectrices et cellules immunosuppressives. L'immunophénoscore a montré un pouvoir prédictif d'efficacité des inhibiteurs de checkpoint immunitaire supérieur à celui de l'expression isolée des molécules « checkpoint ». Ce travail princeps ouvre ainsi la voie à une immunothérapie personnalisée basée sur l'analyse globale de l'environnement immunitaire tumoral.

## Take-home messages

- La réponse à l'immunothérapie n'est possible que lorsque les facteurs stimulant l'immunité anticancéreuse surpassent les facteurs inhibiteurs.
- Ces facteurs sont à la fois liés à la tumeur (altérations génétiques, sécrétion de cytokines...), à l'hôte (microbiote intestinal, présence d'une infection...) et à l'environnement (exposition solaire...).
- En monothérapie et chez des patients pré-traités, les inhibiteurs de checkpoint immunitaire sont associés à un taux de réponse objective moyen de 20 % en oncologie digestive.
- Le taux de réponse peut doubler voire tripler si l'on se restreint aux patients dont la tumeur est PD-L1 positive ou présente une instabilité microsatellitaire.
- La charge en néo-épitopes mutationnels semble être le facteur prédictif le plus prometteur.

**Liens d'intérêts :** l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article. ■

## Références

Les références importantes apparaissent en gras.

1. Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature* 2017 ; 541 : 321-30.
2. Doi T, Piha-Paul SA, Jalal SI, et al. Updated results for the advanced esophageal carcinoma cohort of the phase Ib KEYNOTE-028 study of pembrolizumab (MK-3475). *J Clin Oncol* 2016 ; 34 : no. 4\_suppl (February 2016) Abstract 7.
3. Kang YK, Satoh T, Ryu MH, et al. Nivolumab (ONO-4538/BMS-936558) as salvage treatment after second or later-line chemotherapy for advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer (AGC) : A double-blinded, randomized, phase III trial. *J Clin Oncol* 2017 ; 35 : (suppl 4S ; abstract 2).
4. Janjigian YY, Ott PA, Calvo E, et al. Nivolumab ± ipilimumab in pts with advanced (adv)/metastatic chemotherapy-refractory (CTx-R) gastric (G), esophageal (E), or gastroesophageal junction (GEJ) cancer : CheckMate 032 study. *J Clin Oncol* 2017 ; 35 (suppl ; abstr 4014).
5. Fuchs CS, Doi T, Jang RWJ, et al. KEYNOTE-059 cohort 1 : Efficacy and safety of pembrolizumab (pembro) monotherapy in patients with previously treated advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2017 ; 35 (suppl ; abstr 4003).
6. Bang YJ, Muro K, Fuchs C, et al. KEYNOTE-059 cohort 2 : Safety and efficacy of pembrolizumab (pembro) plus 5-fluorouracil (5-FU) and cisplatin for first-line (1L) treatment of advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2017 ; 35 (suppl ; abstr 4012).
7. Chung HC, Arkenau HT, Wyrwicz L, et al. Avelumab (MSB0010718C ; anti-PD-L1) in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction cancer from JAVELIN solid tumor phase Ib trial : Analysis of safety and clinical activity. *J Clin Oncol* 2016 ; 34 suppl (May 2016) Abstract 4009.
8. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch repair deficiency. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 2509-20.
9. Overman MJ, Lonardi S, Leone F, et al. Nivolumab in patients with DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability high metastatic colorectal cancer : Update from CheckMate 142. *J Clin Oncol* 2017 ; 35 (suppl 4S ; abstract 519).
10. Overman MJ, Kopetz S, McDermott RS, et al. Nivolumab ± ipilimumab in treatment (tx) of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) with and without high microsatellite instability (MSI-H) : CheckMate-142 interim results. *J Clin Oncol* 2016 ; 34 (suppl ; abstr 3501).
11. Morris VK, Salem ME, Nimeiri H, et al. Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673) : a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017 ; 18 : 446-53.
12. Ott PA, Piha-Paul SA, Munster P, et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with recurrent carcinoma of the anal canal. *Ann Oncol* 2017 ; 28 : 1036-41.
13. Huang B, Chen L, Bao C, et al. The expression status and prognostic significance of programmed cell death 1 ligand 1 in gastrointestinal tract cancer : a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2015 ; 8 : 2617-25.
14. Callea M, Albiges L, Gupta M, et al. Differential expression of PD-L1 between primary and metastatic sites in clear-cell renal cell carcinoma. *Cancer Immunol Res* 2015 ; 3 : 1158-64.
15. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch-repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017 ; 357 : 409-13.
16. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 2015 ; 348 : 124-8.
17. Giannakis M, Mu XJ, Shukla SA, et al. Genomic Correlates of Immune-Cell Infiltrates in Colorectal Carcinoma. *Cell Rep* 2016 ; 17 : 1206.
18. Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature* 2014 ; 515 : 568-71.
19. Vetzou M, Pitt JM, Daillere R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science* 2015 ; 350 : 1079-84.
20. Sivan A, Corrales L, Hubert N, et al. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science* 2015 ; 350 : 1084-9.
21. Charoentong P, Finotello F, Angelova M, et al. Pan-cancer Immunogenomic Analyses Reveal Genotype-Immunophenotype Relationships and Predictors of Response to Checkpoint Blockade. *Cell Rep* 2017 ; 18 : 248-62.

Pré-test  
QCM**Retenir l'(es) affirmation(s) exacte(s) :****1. Quelles sont les propositions exactes concernant le VHE ?**

- a. L'hépatite E est la première cause d'hépatite virale dans le monde ☐
- b. Le VHE est un virus à ARN non enveloppé ☐
- c. Le VHE appartient à la famille des *herpesviridae* ☐
- d. On connaît 4 génotypes différents du VHE ☐
- e. Le VHE a certainement une action cytopathogène directe sur les hépatocytes ☐

**2. Quelles sont les propositions exactes concernant le VHE ?**

- a. La contamination fécale de l'eau par VHE est responsable des grandes épidémies ☐
- b. Le VHE génotype 3 est responsable de grandes épidémies en Asie ☐
- c. Des hépatites sporadiques peuvent survenir après consommation de viande mal cuite ☐
- d. Il n'existe pas de transmission du VHE par voie sanguine ☐
- e. Le VHE génotype 3 est le génotype le plus fréquent en France ☐

**3. Quelles sont les propositions exactes concernant le VHE ?**

- a. En France, la prévalence des anticorps anti-VHE est d'environ 22 % chez les donneurs de sang ☐

- b. En France, il existe un gradient nord-sud avec une prévalence plus élevée dans le Midi-Pyrénées ☐
- c. L'hépatite aiguë E au cours de la grossesse peut être grave, quel que soit le génotype ☐
- d. En Inde, l'hépatite aiguë E au cours de la grossesse peut entraîner environ 20 % de décès ☐
- e. Le traitement de l'hépatite E grave en cours de grossesse repose sur la ribavirine ☐

**4. Quelles sont les propositions exactes concernant les manifestations extra-hépatiques du VHE ?**

- a. L'infection par le VHE peut être responsable de manifestations neurologiques dans environ 50 % des cas d'hépatite aiguë ☐
- b. Le lien entre VHE et syndrome de Parsonage-Turner est bien établi ☐
- c. L'ictère est peu fréquent dans les syndromes de Parsonage-Turner VHE+ ☐
- d. La sémiologie neurologique du syndrome de Parsonage-Turner est comparable entre patients VHE+ et VHE- ☐
- e. Le traitement par ribavirine permet une résolution plus rapide du syndrome de Parsonage-Turner ☐

**5. Quelles sont les propositions exactes concernant l'hépatite aiguë E dans les pays industrialisés ?**

- a. L'élévation des ALAT est souvent > 1 000 UI/L ☐
- b. L'ictère est observé dans plus de 50 % des cas ☐

- c. La fièvre s'observe dans près de 50 % des cas et peut être élevée ☐
- d. Les myalgies existent dans environ 50 % des cas ☐
- e. Le risque de décès est de 70 % chez les patients développant une encéphalopathie ☐

### 6. Quelles sont les propositions exactes concernant l'hépatite chronique E ?

- a. Elle n'est pas rare chez le sujet immunocompétent ☐
- b. Elle est en général définie par la persistance de l'ARN VHE au-delà de 6 mois ☐
- c. Son diagnostic repose toujours sur la persistance des anticorps anti-VHE ☐
- d. Elle peut être responsable de cirrhose chez les patients greffés ☐
- e. Le risque de passage à la chronicité de l'infection par VHE est d'environ 60 % chez les patients greffés ☐

### 7. Quelles sont les propositions exactes concernant le traitement de l'hépatite chronique E ?

- a. Il repose en général sur 3 mois de ribavirine ☐
- b. Le taux de réponse virologique soutenue est proche de 100 % ☐
- c. En cas de rechute, un nouveau traitement par ribavirine pendant 6 mois peut être tenté ☐
- d. Le peginterféron associé ou non à la ribavirine peut être efficace ☐
- e. Le sofosbuvir semble être une voie prometteuse dans le traitement de l'hépatite chronique E ☐

### 8. Quelles sont les propositions exactes concernant la rougeole ?

- a. Il existe une recrudescence de la rougeole en France ☐

- b. La cytolysé hépatique est très fréquente pouvant atteindre jusqu'à 70 % des cas chez l'adulte ☐
- c. L'hépatite due à la rougeole est souvent très grave nécessitant l'hospitalisation en soin intensif ☐
- d. L'hépatite due à la rougeole peut être grave chez la femme enceinte ☐
- e. Les formes graves peuvent être traitées par aciclovir ☐

### 9. Quelles sont les propositions exactes concernant le cytomégalo virus ?

- a. La séroprévalence du CMV dans le monde est de 50 % ☐
- b. La primo-infection à CMV peut entraîner parfois une hépatite aiguë le plus souvent anictérique ☐
- c. L'hépatite à CMV peut être grave chez le nouveau-né et les immunodéprimés ☐
- d. La fréquence de l'hépatite à CMV chez le patient transplanté d'organe est indépendante du statut CMV du donneur et du receveur ☐
- e. La prévention de l'infection à CMV chez les greffés repose sur le ganciclovir ou le valganciclovir ☐

### 10. Quelles sont les propositions exactes concernant l'hépatite à herpes simplex virus (HSV) ?

- a. Elle se caractérise par une cytolysé élevée, une fièvre > 38 °C, une hépatomégalie ☐
- b. L'ictère est souvent absent ☐
- c. Elle peut être grave chez la femme enceinte et l'immunodéprimé ☐
- d. Sans traitement, la mortalité des formes sévères peut atteindre 80 % ☐
- e. En cas d'hépatite sévère un traitement par aciclovir doit être débuté avant toute confirmation biologique ☐



### 11. Quelles sont les propositions exactes concernant les virus exotiques ?

- a. L'élévation des transaminases est quasi constante au cours de la dengue ☐
- b. En cas de fièvre jaune, le risque de décès est important en cas d'atteinte hépatique ☐
- c. En cas de fièvre hémorragique Crimée-Congo, l'élévation des transaminases a une valeur pronostique péjorative ☐
- d. La fièvre à Chikungunya n'entraîne jamais d'hépatite fulminante ☐
- e. Lors de la fièvre à Chikungunya, les formes sévères d'hépatites sont plus fréquentes en cas de consommation excessive d'alcool ☐

## Mise-au-point

Non-A, non-B, non-C, non-D viral  
hepatitis

Maeva Guillaume<sup>(1)</sup>, Mouni Bensenane-Oussalah<sup>(2)</sup>,  
Jean Marie Péron<sup>(1)</sup>, Jean-Pierre Bronowicki<sup>(2)</sup>

<sup>1</sup> CHRU Toulouse,  
service d'hépatogastroentérologie,  
Toulouse

<sup>2</sup> CHRU Nancy,  
service d'hépatogastroentérologie,  
54500 Vandœuvre les Nancy,  
France

e-mail : <jp.bronowicki@chru-nancy.fr>

## Les hépatites virales non-A, non-B, non-C, non-D

### Résumé

Devant un tableau d'hépatite aiguë chez les sujets immuno-déprimés et plus rarement chez les immuno-compétents, il faut savoir chercher les infections virales autres que celles induites par les virus de l'hépatite A, B, C. Ces virus sont soit hépatotropes comme le virus de l'hépatite E (VHE), soit peuvent avoir un tropisme hépatique occasionnel en cas d'infection systémique.

En France, une hépatite E doit être suspectée devant toute hépatite aiguë inexpliquée, même en dehors d'une notion de voyage en zone d'endémie. Le diagnostic est évoqué sur la détection d'anticorps anti-VHE de type IgM, mais doit être idéalement confirmé par la détection du virus par biologie moléculaire dans le sang et dans les selles.

Une infection systémique par les virus appartenant à la famille des virus herpès peut être responsable d'une hépatite qui peut être grave chez les immunodéprimés, les femmes enceintes et les nouveau-nés.

Après un séjour en zone tropicale, les fièvres hémorragiques virales peuvent entraîner une hépatite qui n'est qu'un des symptômes de l'atteinte polyviscérale.

■ **Mots clés** : hépatite virale, hépatite E, Herpes virus, fièvre hémorragique virale, Chikungunya

### Abstract

*In the presence of acute hepatitis in immunodepressed subjects, and more rarely in immunocompetent subjects, viral infections other than those induced by hepatitis A, B, C viruses should be investigated. These viruses are either hepatotropic, such as the hepatitis E virus (HEV), or may have occasional hepatic tropism in the event of systemic infection.*

*In France, hepatitis E must be suspected in front of any unexplained acute hepatitis, even outside the notion of travel to an endemic zone. The diagnosis is evoked on the detection of anti-HEV antibodies of IgM type, but should ideally be confirmed by the detection of the virus by molecular biology in the blood and stool.*

*A systemic infection with viruses belonging to the herpes virus family may be responsible for hepatitis that can be severe in immunocompromised people, pregnant women and newborns.*

Pour citer cet article : Guillaume M, Bensenane-Oussalah M, Péron JM, Bronowicki JP. Les hépatites virales non-A, non-B, non-C, non-D. *Hépatogastro* 2018 ; 25 : 52-69. doi : 10.1684/hpg.2017.1562

*After a stay in the tropics, viral haemorrhagic fevers can lead to hepatitis which is only one of the symptoms of the polyvisceral disease.*

■ **Key words:** viral hepatitis, hepatitis E, Herpes virus, Chikungunya

## Hépatite virale E

L'hépatite E est la première cause d'hépatite aiguë virale dans le monde. On estime qu'un tiers de la population mondiale a été en contact avec le virus. À côté des formes épidémiques survenant dans les pays en voie de développement, des cas autochtones d'hépatite E ont été rapportés dans les pays industrialisés confirmant l'omniprésence de l'hépatite E dans le monde.

### Virologie

Le virus de l'hépatite E (VHE) est un virus à ARN non enveloppé qui a été décrit pour la première fois en 1983 en microscopie électronique sur des selles de patients atteints d'hépatite non-A, non-B. Le clonage du génome viral a été réalisé en 1990. Le VHE appartient au nouveau genre *Hepevirus* classé dans la famille des *Hepeviridae*. La réplication du VHE se fait essentiellement dans les hépatocytes, mais il existe probablement des sites de réplication extrahépatiques [1-3].

On distingue 4 groupes génotypiques ayant des répartitions géographiques et des hôtes différents. Les génotypes 1 (Asie et Afrique) et 2 (Mexique) sont strictement humains et regroupent des souches issues de régions endémiques. Les génotypes 3 (Amérique du Nord, Europe, Amérique du Sud) et 4 (Chine, Taiwan) ont été identifiés chez l'homme et chez certains animaux comme le porc domestique, le sanglier, le daim et le cerf. Ceux-ci constituent un réservoir viral avec la possibilité de transmission inter-espèce. L'analyse phylogénétique différencie 5 sous-types au sein du génotype 1, 2 au sein du génotype 2, 10 au sein du 3 et 7 au sein du 4. Ils sont désignés sous forme alphabétique 1a, 1b, etc., 2a, etc., 3a, 3b, etc., 4a, 4b, etc. [4] (figure 1).

### Épidémiologie

L'infection par le VHE peut survenir sous deux formes : des grandes épidémies qui se déclarent exclusivement dans les régions endémiques où l'hygiène collective est insuffisante et des formes sporadiques qui peuvent être observées aussi bien dans les régions endémiques que dans les régions non endémiques.

Les principales épidémies ont été rapportées dans le sud-est asiatique et le sous-continent indien. Elles sont caractérisées par le nombre spectaculaire de sujets

infectés (29 000 cas ictériques pour la première épidémie décrite survenue en Inde en 1956), une source de contamination unique d'origine hydrique, une atteinte préférentielle des sujets entre 15 et 40 ans, une mortalité plus importante chez la femme enceinte, en particulier au cours du dernier trimestre, et l'absence de forme chronique. Des foyers épidémiques moindres ont également été identifiés en Asie centrale, en Afrique et au Mexique. Une nette recrudescence des hépatites E est notée pendant la saison des pluies. Les grandes épidémies surviennent avec une périodicité de 5 à 10 ans, mais les raisons de cette périodicité sont inconnues. Dans les régions où des épidémies d'hépatite E ont été rapportées, l'infection par le VHE est également responsable d'un nombre important d'hépatites aiguës, sporadiques, chez les enfants et les adultes [5].

Dans les pays industrialisés, il était classiquement recommandé de suspecter une hépatite E lorsque l'interrogatoire trouvait une notion de voyage récent à l'étranger. Les données épidémiologiques nouvelles ont profondément modifié ces notions, avec des cas d'hépatite E plus fréquents chez des patients n'ayant jamais voyagé à l'étranger, témoignant d'une transmission autochtone du virus. Ces hépatites à VHE touchent plus fréquemment l'homme d'âge moyen et il existe une maladie chronique du foie sous-jacente dans un cas sur quatre [6-8]. En France, le nombre de cas diagnostiqués d'hépatite E est passé de 991 cas entre 2007 et 2011 à 8 901 cas entre 2012 et 2016 mais, sur les mêmes périodes, le nombre de tests réalisés a considérablement augmenté en passant de 10 840 à 239 364 (figure 2). En conclusion, l'augmentation du nombre de diagnostics d'infection à VHE est en rapport avec l'augmentation du nombre d'examen réalisés et probablement pas liée à une explosion des cas incidents<sup>1</sup>. La prévalence des IgG anti-VHE chez les donneurs de sang en France est de 22,4 % et celle des IgM anti-VHE de 1 % [9] (figure 3). Il existe en France un gradient Nord/Sud, 85 % des cas d'hépatite E étant observés dans la moitié Sud de la France [7]. Ceci est confirmé, dans une moindre mesure, par le rapport d'activité du CNR où près de la moitié des cas VHE+ ont été identifiés dans le Sud.

<sup>1</sup> Rapport d'activité 2016 du centre national de référence CNR VHE. [www.cnrva-vhe.org](http://www.cnrva-vhe.org).

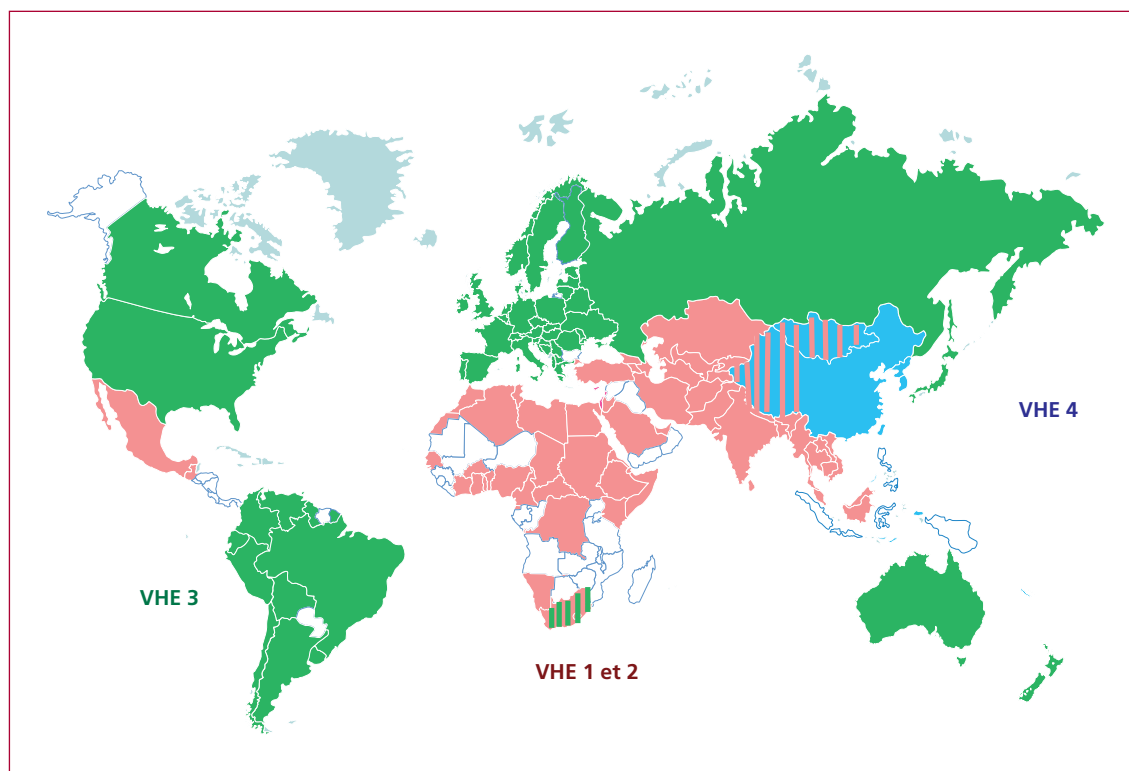


Figure 1. Répartition des génotypes du virus de l'hépatite E dans le monde.

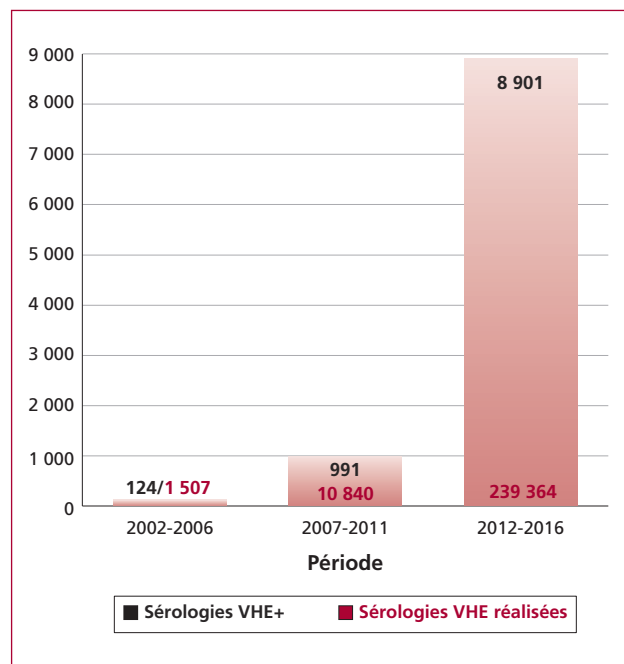


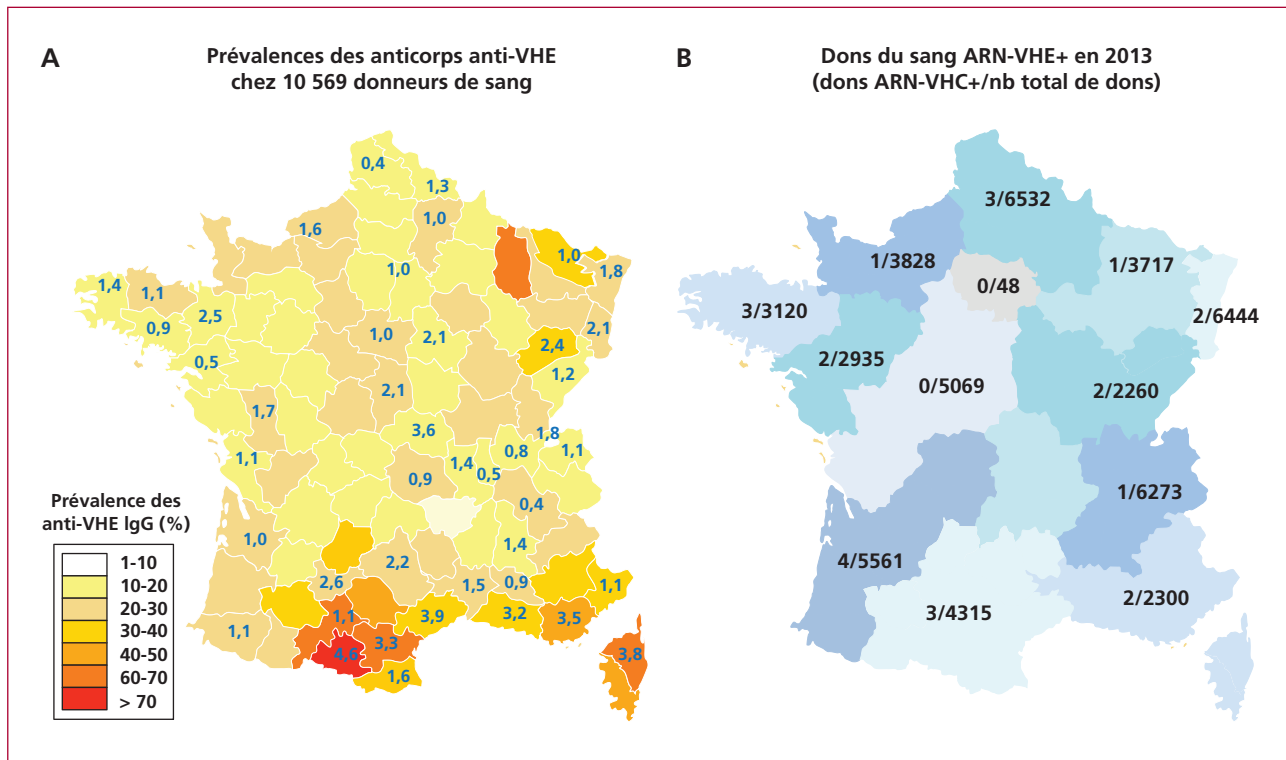
Figure 2. Nombre de sérologies VHE positives en France par période (Rapport d'activité 2016 du CNR-VHE).

Un tiers de la population mondiale a été infectée par le VHE. En France, la prévalence des anticorps anti-VHE est de 22 % chez les donneurs de sang. La prévalence est beaucoup plus élevée dans le Sud

### Transmission

Dans les zones d'endémie, la transmission du VHE se fait principalement par voie orofécale. Il est essentiellement véhiculé par l'eau, dont la contamination fécale est presque toujours à l'origine des épidémies. Les épidémies d'origine alimentaire sont très rares et ont été rapportées essentiellement en Chine. La transmission interhumaine (contact direct de personne à personne) est également rare. La fréquence rapportée des cas secondaires, c'est-à-dire touchant les personnes vivant sous un même toit, est de l'ordre de 0,7 à 2,2 % alors qu'elle peut atteindre de 50 à 75 % pour le virus de l'hépatite A (VHA).

Il existe un risque de transmission verticale. Dans une série récente indienne, parmi 62 patientes présentant une hépatite aiguë au cours du 3<sup>e</sup> trimestre, 28 étaient liées au VHE (45,2 %). La recherche du VHE par PCR sur le sang de cordon réalisée chez 18 d'entre elles était positive dans six cas (33,3 %). Cette transmission verticale a des



**Figure 3.** A) Prévalence des IgG et IgM anti-VHE chez les donneurs de sang dans les différents départements français. B) Prévalence de dons du sang ARN-VHE positifs. Les nombres en bleu : séroprévalence des anti-VHE IgM (%).

répercussions cliniques parfois létales pour le nouveau-né (ictère, cytolyse anictérique, nécrose hépatique massive, hypoglycémie).

La transmission parentérale est possible puisqu'il existe une virémie transitoire pendant la phase prodromique, mais elle est exceptionnelle. Quelques cas de transmission après transfusion ont été décrits en France. Parmi les 53 234 dons de plasma testés en 2013, 24 étaient ARN-VHE positifs (1/2 218 dons ARN-VHE+). Parmi eux, 22/24 étaient négatifs pour les anti-VHE IgM et IgG. Après ajustement, le risque de contamination d'un don du sang par le VHE est estimé à 1 pour 3 800 dons [10] (figure 3). Le risque chez le receveur reste inconnu. Il dépend de son statut anti-VHE, de l'existence d'une hépatopathie chronique ou d'une immunodéficience. Ces données posent le problème de la pertinence d'un dépistage génomique viral du VHE généralisé sur les dons du sang. Actuellement, celui-ci est réalisé que sur les plasmas destinés à des patients à haut risque. Une transmission nosocomiale chez les hémodialysés a été évoquée. Une des caractéristiques principales du VHE par rapport aux autres virus hépatotropes est la possibilité de transmission de l'animal à l'homme. L'existence probable d'un réservoir animal est connue depuis plus de dix ans. Des anticorps dirigés contre le VHE ont été mis en évidence chez de nombreuses espèces animales sauvages

ou domestiques (singes, rats, chiens, vaches, cochons, moutons, chèvres, poulets). La transmission du VHE par l'ingestion de viande de cerf ou de sanglier crue ou mal cuite a récemment été démontrée. En France, des cas d'hépatite E après ingestion de viande de porc, en particulier des saucisses de foie de porc, a très récemment été mise en évidence [1, 2].

“ La contamination fécale de l'eau est responsable des grandes épidémies dans les zones d'endémie. Les cas sporadiques peuvent être dus à l'ingestion de viande crue ou mal cuite ”

### Pathogenèse

La pathogenèse de l'infection est imparfaitement connue. Absorbé par voie digestive, le VHE se répliquerait dans un site primaire, probablement intestinal, puis gagnerait le foie par la veine porte. Il se répliquerait alors dans le cytoplasme des hépatocytes et, probablement, des cellules épithéliales biliaires. Les virions sont ensuite rejetés dans les canalicules biliaires et éliminés dans les selles. Cette excrétion fécale débute 4 à 6 jours avant l'apparition de l'ictère, diminue rapidement, puis disparaît



en 2 ou 3 semaines. Une virémie peut être mise en évidence dès le début des symptômes et persiste quelques jours après. La cytolysé hépatique traduirait la réponse immunitaire cytotoxique de l'hôte et non un effet direct viral. En effet, la virémie précède de plusieurs jours les manifestations biochimiques et histopathologiques [1, 2] (figure 4).

### Tableau clinique et biologique

#### • Hépatite aiguë E en zone d'endémie

Les formes asymptomatiques ou pauci-symptomatiques sont probablement fréquentes et majoritaires. Les formes symptomatiques ressemblent beaucoup à celles de l'hépatite A. Après une incubation de 15 à 50 jours, les prodromes associent de façon inconstante une asthénie fébrile et des troubles digestifs pendant 3 à 7 jours. Le syndrome ictérique ne diffère pas de celui que l'on observe dans les autres hépatites virales et régresse au bout de 1 ou 2 semaines. Les rechutes sont exceptionnelles. Toutes les classes d'âge peuvent être touchées, mais c'est parmi les adolescents et les adultes jeunes que l'on observe le plus d'hépatites aiguës symptomatiques au cours des épidémies. Les formes fulminantes sont plus nombreuses que dans l'hépatite A. Le taux de mortalité chez les adultes est de 1 à 3 %, soit dix fois celui de

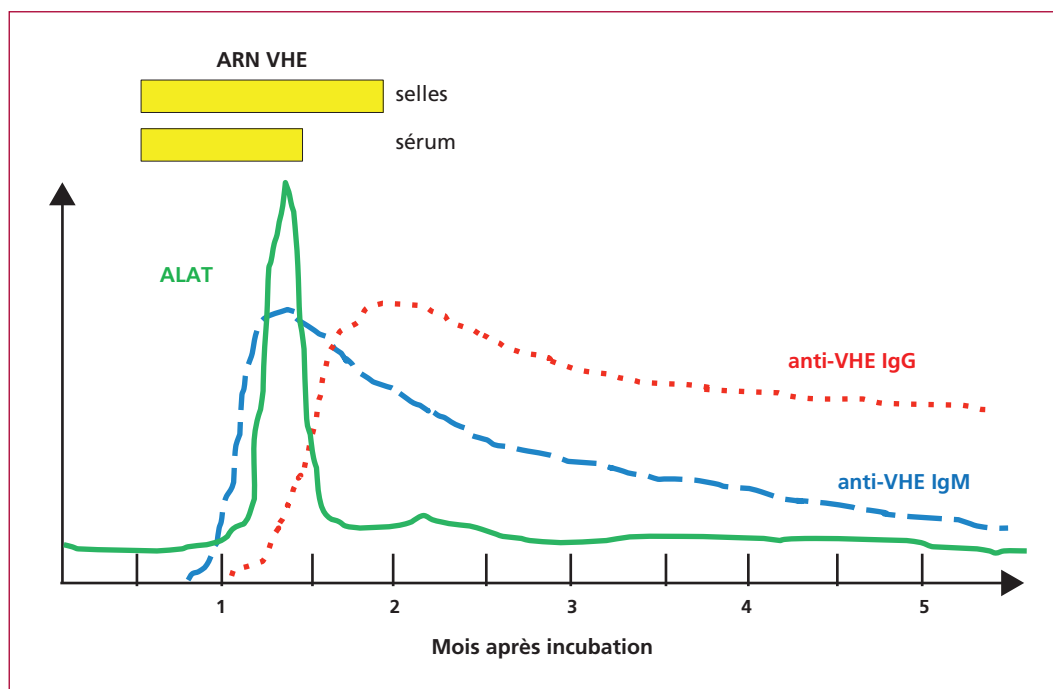
l'hépatite A. Il atteint même 20 % chez la femme enceinte pour des raisons encore largement inexpliquées. Aucune forme chronique n'a été décrite en zone d'endémie [1-3].

“ Le taux de mortalité de l'hépatite aiguë E chez la femme enceinte en zone d'endémie est très élevé ”

#### • Hépatite aiguë E autochtone

Plusieurs points différencient les hépatites sporadiques autochtones des hépatites contractées en zone d'endémie : 1) l'âge moyen de survenue est plus avancé, 2) le pronostic est plus sévère, 3) il existe des formes prolongées, voire chroniques, chez certains immunodéprimés, en particulier les greffés d'organe, 4) les virus sont toujours de génotype 3 ou plus rarement 4, 5) il existe des signes neurologiques dans 5 à 10 % des cas.

La moyenne d'âge varie de 50 à 60 ans, ce qui est nettement supérieur à l'âge de survenue lorsque l'hépatite est contractée en zone d'endémie [6]. Cela a deux implications directes : la tolérance de la cytolysé aiguë est plus mauvaise, souvent du fait de comorbidités associées, et le risque que le patient ait une hépato-



**Figure 4.** Histoire naturelle de l'infection. L'ARN virale peut être détectée dans le sang et les selles pendant la phase d'incubation, alors que les anticorps anti-virus de l'hépatite E IgM et IgG apparaissent plus tard. Les IgM atteignent un pic rapidement et disparaissent après la guérison, alors que les IgG augmentent puis persistent longtemps. L'ARN viral n'est plus détecté dans le sang lors de la guérison mais l'excrétion dans les selles est plus prolongée.

pathie chronique sous-jacente est plus important. Une hépatopathie chronique sous-jacente est trouvée chez un patient sur quatre [11]. Le taux de mortalité chez les patients qui développent une encéphalopathie peut atteindre alors les 70 % [1, 2].

Toutes les souches virales liées aux cas d'hépatites autochtones sont de génotype 3 (rarement 4) et dans plus de 90 % des cas du sous-type 3f [8]. Il s'agit du sous-type le plus souvent trouvé en Europe chez l'homme, mais également chez le porc, ce qui est un argument indirect en faveur de la transmission de l'animal à l'homme.

Les principaux signes cliniques sont l'ictère (56 %), l'asthénie (84 %), les myalgies (53 %), la fièvre (49 %), l'anorexie (40 %) et les douleurs abdominales (34 %). On trouve des signes neurologiques dans 5 à 10 % des cas. Il peut s'agir de maladies touchant le système nerveux central ou périphérique (signes neurologiques, polyradiculonévrites). Les principales maladies neurologiques associées au VHE sont le syndrome de la plexoradiculite brachiale bilatérale, l'encéphalite, l'ataxie et la myopathie des ceintures [12].

Il existe des formes prolongées chez des patients immunodéprimés. Le premier cas décrit était un patient suivi pour un lymphome et traité par différents régimes de chimiothérapie, puis par une allogreffe de moelle. Une excrétion virale prolongée sur 10 mois était constatée dans le sang et les selles. Plus de 50 patients transplantés du rein ou du foie ont depuis été suivis avec des formes prolongées [13]. Il s'agit toujours de patients infectés par le génotype 3. Chez ces patients, l'hépatite E évolue vers la chronicité dans plus d'un cas sur deux, et il y a alors un risque de cirrhose et de complications associées (ascite, hémorragie digestive). La majorité de ces patients n'a pas d'ictère et la moitié est asymptomatique. La présentation clinique paucisymptomatique de cette maladie est donc particulière chez ces patients immunodéprimés. L'ARN du VHE est toujours détecté dans le sérum, ce qui n'est pas le cas des anticorps (Ac) dirigés contre le VHE. Plusieurs tentatives de traitement par interféron pégylé ou ribavirine utilisés en monothérapie ont été rapportées. La ribavirine a un meilleur profil de tolérance et est donc probablement le traitement de choix de ces formes chroniques [14, 15].

L'ensemble de ces données montrent que l'hépatite aiguë E chez les patients transplantés d'organes : 1) est souvent peu symptomatique et doit être évoquée devant une élévation inexpiquée, même modeste, des transaminases ; 2) peut évoluer vers la chronicité et la cirrhose ; 3) est diagnostiquée par la mise en évidence directe de l'ARN du VHE dans le sang ou les selles ; est toujours liée à un virus de génotype 3 ; 4) doit probablement être traitée par ribavirine. Il existe également des cas d'hépatite E chroniques ou prolongées chez des patients suivis pour des hémopathies malignes, mais le retour de l'immunité lors de la mise en rémission du patient permet le plus

souvent d'obtenir une clairance virale. Une transmission nosocomiale du VHE entre deux de ces patients a pu être confirmée témoignant du risque de transmission au cours d'hospitalisations répétées chez ces patients excréteurs au long cours du virus et immunodéprimés.

**“ En France, l'hépatite aiguë E est diagnostiquée, dans un cas sur quatre, chez un patient ayant une hépatopathie chronique. Des formes d'hépatites chroniques E ont été décrites chez les patients immunodéprimés ”**

### Histologie

Des données histologiques ont pu être colligées lors des épidémies en zones d'endémie. Les deux formes, « cholestatique » (approximativement 60 % des cas) et « classique », ont été rapportées. Les formes cholestatiques associent une prolifération cholangiolaire à un infiltrat inflammatoire polymorphe des espaces portes et des lobules. Les formes « classiques » associent une nécrose hépatocytaire focale, avec ballonnisation et corps acidophiles, et un infiltrat inflammatoire lobulaire et portal. Ces deux formes sont également décrites chez les patients atteints d'hépatite E autochtone [1-3].

### Diagnostic

Le diagnostic d'hépatite virale E était classiquement orienté par la présentation clinique, le contexte épidémique ou un antécédent récent de séjour en zone endémique. Il doit maintenant être évoqué en zone tempérée et plus particulièrement en France devant toute hépatite aiguë d'origine inexpiquée.

Le diagnostic virologique indirect permet la mise en évidence des anticorps anti-VHE de type IgM et IgG. La sensibilité (de 80 % à 90 %) et la spécificité (supérieure à 99 %) des techniques de détection des IgM commercialisées est excellente. La sérologie peut rester négative chez certains patients, en particulier chez les immunodéprimés (figure 4).

Le diagnostic virologique direct doit idéalement être mis en œuvre devant toute suspicion d'hépatite E aiguë. Il est surtout d'un grand intérêt lors du suivi de patients immunodéprimés. Le diagnostic direct d'hépatite E fait appel à des techniques de RT-PCR. La recherche génomique est réalisable sur de nombreux types d'échantillons (sang total, plasma, sérum, selles, biopsies). Outre les grandes sensibilités et spécificités de ces techniques, un autre de leurs intérêts réside dans l'obtention de produits pouvant être génotypés dans un second temps, permettant alors une approche d'épidémiologie moléculaire.

En pratique, le diagnostic d'hépatite E repose sur la mise en évidence du VHE dans les selles et/ou dans le sang. Cette recherche doit se faire précocement dans des délais compatibles avec la physiopathologie de l'infection. Elle est complétée par la sérologie qui garde tout son intérêt chez les patients immunocompétents et lors de diagnostic retardé (figure 5).

“ Le diagnostic d'hépatite aiguë E repose sur la mise en évidence d'anticorps anti-VHE de type IgM et/ou de l'ARN-VHE dans les selles ou le sang ”

### Prévention, traitement

Le traitement de l'hépatite E est symptomatique. Les formes fulminantes nécessitent une hospitalisation en milieu spécialisé en vue d'une évaluation pour une transplantation. Le traitement des formes chroniques survenant chez des patients immunodéprimés repose sur la ribavirine. Le traitement a été donné à la dose de 400 à 1 000 mg par jour et pour une durée allant de 3 à 5 mois. Le taux de réponse virologique soutenu varie de 67 à 87 % [3].

En zone d'endémie, la prévention consiste principalement à contrôler les eaux de boisson. La meilleure prophylaxie repose sur la consommation d'eau minérale ou bouillie, de légumes cuits et l'observance de règles d'hygiène individuelle strictes. En France, un des modes de transmission semble être l'ingestion de viande de porc qu'il est donc recommandé de bien cuire.

Deux études randomisées utilisant un vaccin recombinant élaboré à partir de l'antigène de capside ont montré des résultats très encourageants. Dans l'étude de Shresta, 1 794 militaires népalais ont été inclus dans l'étude (898 dans le groupe vacciné, 896 dans le groupe placebo). Trois doses vaccinales étaient administrées à 0, 1 et 6 mois par voie intramusculaire. L'efficacité du vaccin était de 95,5 %. Le seul effet indésirable rapporté dans le groupe vacciné était une douleur au site d'injection. L'étude chinoise a comparé 56 302 personnes vaccinées au même nombre non vaccinées. Il y a eu 15 cas d'hépatite E dans le groupe contrôle et aucun dans le groupe vacciné. Aucun effet secondaire n'a été décrit. Aucun des deux vaccins n'a pour l'instant d'autorisation de mise sur le marché [16, 17].

“ Le traitement des hépatites chroniques E repose sur la ribavirine ”

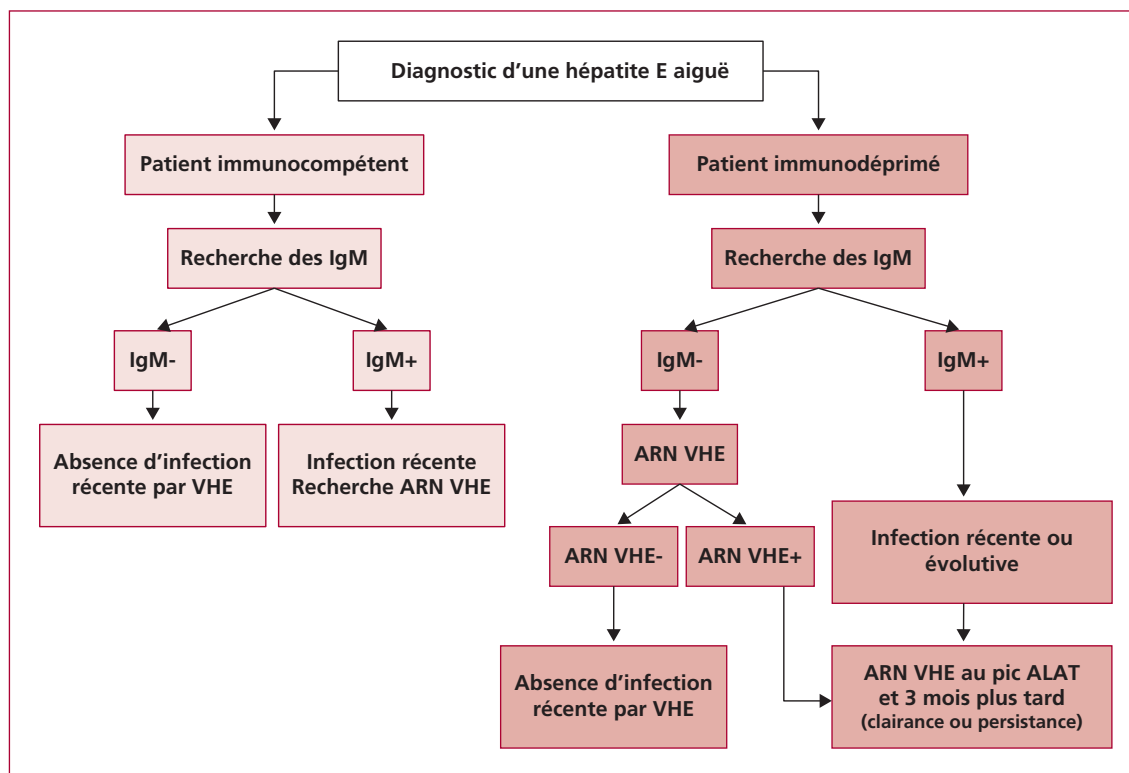


Figure 5. Conduite diagnostique en cas de suspicion d'hépatite E.

## Hépatites dues à des infections virales systémiques en dehors d'un voyage à l'étranger

### Famille des Herpesviridae

Il s'agit de virus à ADN enveloppés qui nécessitent donc une transmission interhumaine directe. L'infection peut évoluer en 3 phases : primo-infection, latence et réactivation virale. Jusqu'à présent, 8 herpes virus ont pu être isolés chez l'homme (*tableau 1*). Les virus de la sous-famille herpes  $\alpha$  (*herpes simplex*, virus de la varicelle) infectent l'épithélium cutanéomuqueux et les cellules du système nerveux périphérique. Les virus de la sous-famille herpes  $\beta$  et  $\gamma$  n'ont pas de tropisme spécifique, mais sont susceptibles de diffuser à travers l'organisme par les leucocytes périphériques au moment de la primo-infection. La symptomatologie clinique dépend de l'âge, du statut immunitaire et de la phase d'infection.

“ L'infection à un virus appartenant à la famille des herpes virus évolue en 3 phases : primo-infection, latence, réactivation ”

### Hépatites à herpes simplex virus (HSV)

L'OMS estime que, dans le monde, 3,7 milliards de personnes de moins de 50 ans (67 %) sont infectées par le HSV-1 et que 417 millions de personnes âgées de 15 à 49 ans (11 %) le sont par le HSV-2.

Les *herpes simplex virus* sont des virus cytopathogènes, transmis par la salive, le sexe ou le sang. La primo-infection survient précocement dans la vie et reste infra-clinique dans la très grande majorité des cas. Les

manifestations cliniques qui en découlent vont dépendre de l'âge, du statut immunitaire et de la localisation de l'infection. Les primo-infections herpétiques sont très souvent localisées à un territoire : le tractus oropharyngé pour HSV-1 ou la sphère génitale pour HSV-2. Elles se manifestent sous la forme de lésions vésiculaires et ulcérées avec des adénopathies locales.

L'hépatite herpétique est favorisée par la grossesse, un état d'immunodépression, la contamination néonatale [18, 19]. Elle est rare chez le sujet immunocompétent. Elle résulte de la dissémination hématogène du virus avec virémie et de l'invasion hépatocytaire, avec multiplication du HSV dans l'hépatocyte. Cette multiplication virale est cytopathogène, à l'origine d'une nécrose hépatocytaire, le plus souvent peu ou non inflammatoire, parfois hémorragique et confluent. Des inclusions virales intranucléaires typiques des infections herpétiques peuvent être mises en évidence dans les cellules infectées en périphérie des foyers de nécrose. Son tableau clinique est celui d'une hépatite aiguë avec hépatomégalie et fièvre inaugurale supérieure à 38°C, résistante aux antipyrétiques. Des lésions herpétiques cutanées disséminées, de type vésiculaire, manquent très souvent pendant plusieurs jours ; leur absence ne récuse en rien le diagnostic. Les transaminases sont communément supérieures à 50 voire 100 N alors que l'ictère est souvent absent ou minime. Une leucopénie peut être observée dans environ la moitié des cas, de même qu'une thrombopénie. Dans les formes sévères, une coagulopathie de consommation peut être observée. La virémie herpétique peut être responsable d'une atteinte multiviscérale avec trois principaux organes touchés : l'œsophage, le poumon et le foie. Des hépatites fulminantes ont été décrites au cours de la primo-infection par HSV

Tableau 1. Classification des virus de la famille des Herpesviridae chez l'homme.

	Abréviation	Classification Human herpes virus	Sous-famille	Maladie induite
Herpes simplex virus	HSV-1	HHV-1	$\alpha$	Herpes buccal
	HSV-2	HHV-2		Herpes génital
Varicella-zoster virus	VZV	HHV-3	$\alpha$	Varicelle/zona
Epstein-Barr virus	EBV	HHV-5	$\gamma$	Mononucléose infectieuse Lymphome de Burkitt Carcinome nasopharyngé
Cytomégalovirus	CMV	HHV-5	$\beta$	Syndrome mononucléosique
Roseolovirus		HHV-6	$\beta$	Exanthème subit ou sixième maladie
Herpesvirus de type 7		HHV-7	$\beta$	Roséole infantile
Kaposi's sarcoma-associated virus	KSHV	HHV-8	$\gamma$	Maladie de Kaposi

chez des sujets immunodéprimés, chez des patients porteurs d'une hépatite chronique B et beaucoup plus rarement chez des adultes immunocompétents. Une hépatite fulminante associée à des érosions orales et/ou génitales, un choc septique, une coagulation intravasculaire disséminée, une encéphalite sont évocateurs d'une hépatite herpétique. Chez la femme enceinte, l'hépatite peut être très sévère voire fulminante. Elle survient lors d'une primo-infection avec infection généralisée au troisième trimestre de grossesse. Les lésions cutanéomuqueuses ne sont présentes que dans 50 % des cas, ce qui explique que 35 % des cas des hépatites herpétiques ne soient diagnostiqués qu'au moment de l'autopsie. Le retard au diagnostic peut mettre en jeu le pronostic vital des patientes. L'herpès néonatal peut survenir lorsqu'un nourrisson est exposé au HSV dans les voies génitales pendant l'accouchement. C'est une maladie rare, qui survient dans environ 10 accouchements sur 100 000 au plan mondial. Le risque est le plus élevé lorsqu'une mère présente une primo-infection à un stade tardif de la grossesse (risque de transmission de 57 %). Les femmes ayant un herpès génital avant d'être enceintes ont un risque plus faible de transmettre le virus à leurs enfants (2 % de transmission) [18]. Chez le nouveau-né, l'infection herpétique est toujours symptomatique. L'hépatite herpétique survient dans un contexte d'atteinte multiviscérale avec atteinte encéphalique, pulmonaire... En cas de retard du diagnostic et du traitement antiviral, le pronostic vital est engagé avec plus de 50 % de mortalité et de lourdes séquelles neurologiques chez les survivants [18]. Des cas d'hépatites herpétiques fulminantes en post-transplantation ont été rapportés dans la littérature chez des receveurs séronégatifs pour l'herpès.

La sérologie HSV n'a pas d'intérêt en dehors des cas de primo-infection où il est mis en évidence une séroconversion des anticorps IgM suivie d'une séroconversion des IgG. Le virus peut être isolé en culture cellulaire à partir d'un prélèvement des vésicules cutanées. L'effet cytopathogène induit par la multiplication virale en culture est visible au microscope optique inversé dès la 48<sup>e</sup> heure après l'inoculation des cellules permissives. Le virus herpès peut aussi être identifié dans le sang ou les tissus par des techniques de PCR qui est devenu le gold standard.

Sans traitement, la mortalité des hépatites herpétiques est supérieure à 80 %. Un traitement par aciclovir à forte dose (5-10 mg/kg toutes les 8 heures), en intraveineuse pendant au moins dix jours, est recommandé dans ces cas. Plusieurs études rétrospectives montrent une survie de 62 à 80 % après traitement. En cas de suspicion d'hépatite herpétique, le traitement antiviral peut être entrepris avant la confirmation du diagnostic biologique et/ou histologique. Le retard au diagnostic d'hépatite herpétique, du fait de l'absence de lésions cutanéomu-

queuses associées ou d'un oubli, peut entraîner le décès du patient même chez un sujet immunocompétent. De façon consensuelle, il est admis de débiter un traitement par aciclovir IV devant toute hépatite aiguë sans cause trouvée. Le famciclovir peut être utilisé en cas de résistance à l'aciclovir. L'hépatite fulminante à HSV est une indication à la transplantation hépatique [20, 21].

**“ L'infection à herpes simplex virus peut être grave chez l'immunodéprimé et la femme enceinte avec atteinte possible de l'oesophage, du poumon et du foie. Dans les formes sévères d'hépatites herpétiques, la mortalité peut atteindre 80 % sans traitement par l'aciclovir. Ce traitement doit être débuté avant toute confirmation biologique ”**

### Hépatite à virus de la varicelle et du zona (VZV)

Le VZV est également un herpèsvirus ubiquitaire. La séroprévalence chez l'adulte est supérieure à 95 %. La primo-infection à VZV est responsable de la varicelle ; la réactivation du VZV entraîne le zona. Une cytolysé hépatique minime est observée chez plus de 25 % des enfants atteints de varicelle. Des complications s'observent volontiers chez l'adulte avec des pneumopathies ou des hépatites aiguës sévères (transaminases à dix fois la normale) voire des hépatites fulminantes [22].

Chez les sujets immunodéprimés, la primo-infection et la réactivation à VZV peuvent entraîner une atteinte multiviscérale associant une hépatite fulminante qui peut mettre en jeu le pronostic vital des patients. Chez les patients transplantés, les hépatites à VZV peuvent survenir en période postopératoire ou plusieurs mois après la transplantation. Il est donc important de connaître le statut sérologique vis-à-vis du VZV pour les patients en attente d'une allogreffe d'organe ou de moelle et de proposer la vaccination anti-VZV en cas de sérologie négative [23]. Un cas d'hépatite fulminante a été décrit chez une patiente traitée par anti-TNF $\alpha$  pour une maladie de Crohn [24].

Le diagnostic sérologique a peu d'intérêt dans le diagnostic de l'hépatite à VZV surtout chez les sujets immunodéprimés. Le diagnostic direct par isolement viral en culture cellulaire à partir de prélèvements cutanés ou de tissus est difficile. Seule la biopsie hépatique permet de confirmer le diagnostic d'hépatite à VZV en montrant des foyers de nécrose avec des infiltrats inflammatoires et des inclusions virales intranucléaires dans les cellules infectées. La détection du virus par PCR est souvent utile et permet de distinguer les infections à VZV et à HSV. Comme pour l'hépatite herpétique, le traitement antiviral par aciclovir



en intraveineux (10 mg/kg toutes les huit heures) pendant au moins dix jours doit être débuté le plus rapidement possible. En cas d'échec du traitement antiviral, la seule solution thérapeutique est la transplantation hépatique en urgence.

“ Une cytolyse hépatique minime est observée chez plus de 25 % des enfants atteints de varicelle ”

### Hépatite à cytomégalo virus (CMV)

La séroprévalence chez les adultes dans les pays industrialisés est d'environ 50 % mais dans les pays en voie de développement, elle peut atteindre 90-100 %. Le CMV peut se transmettre par voie intra-utérine, par l'allaitement, par la salive, le sexe, le sang et la greffe d'organe. Après la primo-infection, le virus reste latent dans les cellules mononucléées sanguines et les cellules endothéliales avec un risque de réactivation qui est souvent asymptomatique et qui constitue un mode important de transmission horizontale.

La plupart des primo-infections chez l'enfant et l'adulte immunocompétent sont asymptomatiques ou associées à un syndrome mononucléosique modéré défini par une lymphocytose absolue ou relative. Dans certains cas, la primo-infection peut se traduire par une hépatite aiguë, le plus souvent anictérique s'accompagnant d'une fièvre modérée en plateau évoluant depuis plusieurs semaines, de malaise, de céphalées, de nausées, d'asthénie et de pharyngite. L'examen clinique peut trouver une hépatomégalie et une splénomégalie. Sur le plan biologique, on trouve un syndrome mononucléosique et une cytolyse hépatique modérée (transaminases < 5 N). D'autres atteintes rares ont été décrites chez le sujet immunocompétent : phlébite, colite, papillite, méningoencéphalite, myocardite, myélite transverse.

En cas d'infection congénitale à CMV, la fœtopathie est symptomatique dans 10 à 15 % des cas et se révèle à la naissance par un tableau associant de façon variable retard de croissance, thrombopénie, purpura pétéchial, microcéphalie, chorioretinite, déficit auditif. L'hépatite peut être sévère avec hépatosplénomégalie et ictère. Ce dernier peut persister plusieurs mois [18].

Chez les patients immunodéprimés ou transplantés, l'infection à CMV est plus fréquente et volontiers plus sévère aussi bien dans les primo-infections que dans les réactivations ; l'atteinte est souvent polyviscérale associant pneumonie, hépatite, rétinite, atteinte gastro-intestinale et encéphalite. Une étude chez les transplantés hépatiques a montré que l'hépatite à CMV était observée dans 2 % des cas et plus fréquemment chez les sujets

CMV négatifs avant la transplantation. Chez le patient transplanté, l'infection à CMV peut être responsable d'effets indirects comme la diminution de survie des patients et des greffons et les infections opportunistes [25]. Le diagnostic virologique de primo-infection chez l'adulte immunocompétent repose sur la mise en évidence d'une séroconversion des IgM anti-CMV suivie d'une séroconversion des IgG anti-CMV. La présence des IgM n'est pas toujours un marqueur de primo-infection car celles-ci peuvent persister de façon prolongée pendant plusieurs mois ou être détectées au cours d'infections secondaires ou à l'occasion de stimulations polyclonales non spécifiques du système immunitaire, induites par une autre infection. La sérologie CMV n'est pas toujours interprétable chez les patients immunodéprimés ; les marqueurs d'infection active par le CMV (isolement viral en culture cellulaire rapide, antigénémie pp65 ou détection de l'ADN CMV dans le sang total par PCR) sont plus appropriés dans cette situation clinique. Dans le cas de l'hépatite à CMV, l'analyse histologique révèle la présence d'une inflammation légère lobulaire faite de micro-abcès ou de microgranulomes qui correspondent à de petits agrégats de polynucléaires neutrophiles ou de macrophages. De petits foyers de nécrose hépatocytaire et une hypertrophie des cellules de Kupffer sont également observés. Les cellules infectées sont ballonnées et caractérisées par la présence d'une inclusion intracytoplasmique et d'une inclusion intranucléaire entourée d'un halo clair repoussant le nucléole (aspect en « œil de hibou »).

Le traitement de l'hépatite à CMV n'est indiqué qu'en cas de formes sévères chez le sujet immunocompétent ou en cas d'immunodépression. Les molécules antivirales approuvées sont le ganciclovir, le valganciclovir ou le foscarnet. Le ganciclovir doit être utilisé en première intention, le foscarnet en deuxième intention en cas d'émergence de résistance au ganciclovir.

### Prévention de l'infection par cytomégalo virus

#### • Transfusion sanguine

Il est recommandé de transfuser des culots globulaires CMV « négatif » chez les greffés de cellules souches hématopoïétiques (receveur et donneur CMV-), les femmes enceintes CMV-, les nouveau-nés ou prématurés de mères CMV- et les greffés du poumon quel que soit leur statut CMV. Néanmoins, il est à noter que la déleucocytation systématique des culots cellulaires a diminué de façon considérable le risque de contamination transfusionnelle par CMV en France (risque < 1×10<sup>6</sup>). L'inactivation par l'amotosalen des produits sanguins labiles (PDL) comme le plasma frais congelé et les plaquettes est efficace sur le CMV, ce qui évite de recourir à des PDL CMV négatif.

### • Greffe d'organe

En cas de greffe d'organe, un traitement prophylactique par valganciclovir pendant 6 mois est recommandé si le donneur est CMV+ (D+) et le receveur CMV- (R-). En cas de R+, quel que soit le statut D, un traitement de 3 mois est prescrit soit de manière préventive indépendamment de la charge virale CMV sanguine, soit de manière préemptive uniquement en cas de charge virale quantifiable sur un contrôle hebdomadaire ou bimensuel [26].

**Des hépatites graves à cytomégalo virus s'observent le plus souvent chez les patients immuno-déprimés. L'infection ou la réactivation à CMV doit être prévenue par valganciclovir ou ganciclovir ou valaciclovir chez les patients recevant une transplantation d'organe**

### Hépatite à Epstein-Barr Virus (EBV)

La séroprévalence de l'EBV atteint plus de 90 % à l'âge adulte. La transmission se fait essentiellement par voie orale. L'infection par l'EBV est le plus souvent asymptomatique chez l'enfant. En revanche, chez l'adolescent et l'adulte, on trouve les symptômes de la mononucléose infectieuse (MNI) avec fièvre, angine, adénopathies cervicales, splénomégalie ou hépatosplénomégalie, éruption maculeuse.

L'atteinte hépatique est présente dans 90 % des cas et est souvent infraclinique, avec une élévation des transaminases de trois à quatre fois supérieure à la normale, atteignant un pic à la deuxième semaine avec normalisation progressive les semaines suivantes. Il existe souvent une augmentation modérée des phosphatases alcalines. L'ictère, observé dans 5 % à 10 % des cas, peut être dû à une anémie hémolytique auto-immune et/ou à la cholestase [27]. Chez les patients de plus de 40 ans, l'association d'un ictère et de douleurs de l'hyponcondre droit avec irradiation dans l'épaule peut faire évoquer, avant la réalisation d'une échographie abdominale, un diagnostic d'obstacle sur les voies biliaires extra-hépatiques. L'hépatite persiste rarement et l'hépatite chronique est exceptionnelle [28]. La splénomégalie est présente dans plus de la moitié des cas de MNI avec une régression spontanée au décours de la troisième semaine mais peut se compliquer dans de rares cas d'une rupture splénique.

Les hépatites sévères à EBV sont rares chez les sujets immunocompétents. Sur 1887 hépatites fulminantes colligées entre 1998 et 2012 dans un registre américain, seules 4 (0,21 %) étaient dues à EBV [29]. Des hépatites fulminantes à EBV peuvent survenir en post-greffe, chez

les patients infectés par le VIH ou au décours d'une chimiothérapie [28, 29]. Il s'agit soit d'une primo-infection, soit une réactivation. Le taux de mortalité avoisine 90 %. Chez les patients immunodéprimés, l'infection à EBV peut être également responsable de syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation avec fièvre, malaises et proliférations lymphoïdes variées entraînant des pneumonies, des gastro-entérites, des atteintes du système nerveux central et des rejets d'organes.

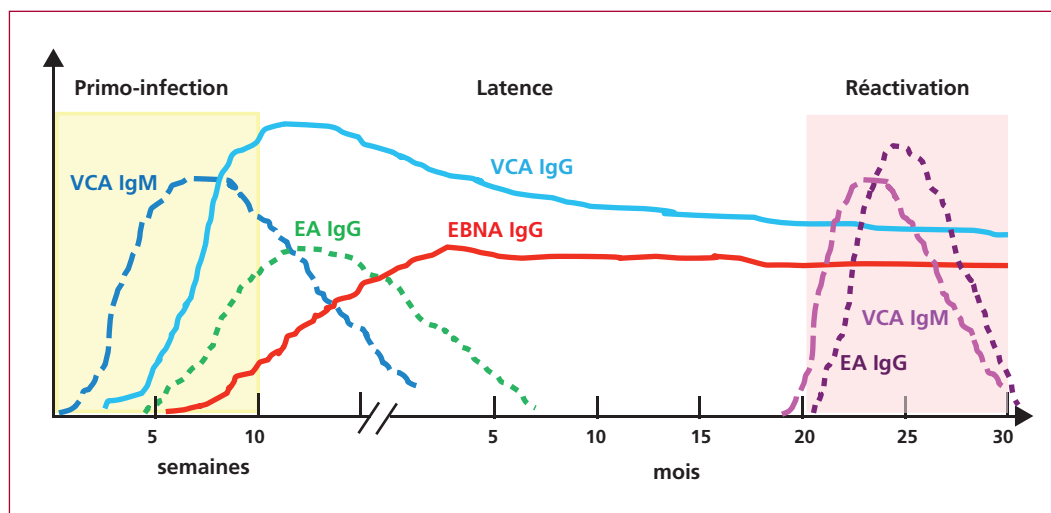
La biopsie hépatique, quand elle est réalisée, montre une architecture conservée. Il peut exister un infiltrat de cellules mononucléées de siège portal et sinusoidal accompagné d'une nécrose hépatocytaire d'importance variable et de signes de régénération intense. La mise en évidence de l'antigène nucléaire EBV à l'aide d'anticorps monoclonaux ou la détection du génome viral par PCR ou hybridation in situ est possible.

Le diagnostic de la MNI est établi sur des critères cliniques et biologiques. La numération formule sanguine révèle un syndrome mononucléosique avec hyperlymphocytose présent dans plus de 70 % des cas, la présence de lymphocytes hyperbasophiles (hyperactivés atypiques) et une thrombopénie modérée dans 50 % des cas. Le diagnostic virologique de la MNI repose essentiellement sur la sérologie. Le MNI test qui recherche des anticorps hétérophiles est sensible et peu spécifique. La sérologie spécifique avec la détection des IgM et des IgG antigène de la capsid virale (anti-VCA) ou des anticorps *early antigen* (anti-EA) signe la primo-infection à EBV. Les anticorps *Epstein-Barr nuclear antigen* (anti-EBNA) apparaissent à distance de la phase aiguë pendant la période de convalescence (figure 6). En cas de réactivation virale, notamment chez les sujets immunodéprimés ou dans les formes sévères d'infection à EBV, l'interprétation de la sérologie est difficile. Il est plus simple de confirmer le diagnostic d'infection à EBV par la recherche du virus dans le sang par PCR ou dans les tissus par hybridation *in situ*. Le traitement des hépatites modérées à EBV est essentiellement symptomatique. L'aciclovir inhibe la réplication de l'EBV in vitro et réduit la charge virale dans la salive mais n'a aucun effet sur la MNI. Les antiviraux (aciclovir et ganciclovir) ont déjà été utilisés ponctuellement dans certaines formes d'hépatites très sévères à EBV mais leur efficacité n'est pas prouvée.

**Une cytolysé hépatique existe dans 90 % des cas de primo-infection à EBV. L'EBV est une cause rare d'hépatite fulminante**

### Human herpesvirus 6 (HHV-6)

Les virus HHV6 (*human herpesvirus 6*) comprennent 2 souches HHV6A et HHV6B. La séroprévalence est



**Figure 6.** Cinétique des anticorps anti-EBV lors de la primo-infection, la phase de latence et la réactivation. VCA : Virus Capsid Antigen ; EBNA : Epstein Barr Nuclear Antigen.

d'environ 95 % chez l'homme. La primo-infection est responsable de l'exanthème subit ou roséole infantile. Il a été montré que la réactivation de HHV-6 pouvait être impliquée dans des hépatites aiguës sévères ou fulminantes [30]. L'immuno-marquage de l'antigène HHV6 dans des foies explantés après greffe pour hépatite fulminante a été trouvé positif dans 80 % (12/15) des cas d'HF de cause indéterminée contre 23,5 % (4/17) des cas d'HF avec cause connue [31]. Après transplantation hépatique la réactivation survient dans environ 33 % des cas et est le plus souvent asymptomatique avec virémie. En fait la réactivation dépend de la prophylaxie anti-CMV utilisée chez le greffé. Elle est de 11 % chez les patients recevant une prophylaxie par ganciclovir ou valganciclovir et de 39 % chez les patients recevant de l'aciclovir ou pas de prophylaxie [30]. Dans environ 3 % des cas, la réactivation peut se faire à partir de l'ADN de HHV6 intégré dans les chromosomes humains et cela se traduit par des virémies très élevées. Dans certains cas, la réactivation HHV6 peut être symptomatique avec de la fièvre, une hépatite et/ou une encéphalite. Les hépatites à HHV6 sont associées à une élévation des transaminases, une infiltration lymphocytaire des espaces porte sur la biopsie et à un rejet aiguë. L'analyse rétrospective des biopsies hépatiques de patients présentant une hépatite aiguë sur greffon d'origine indéterminée a permis de trouver de l'ADN HHV6 dans 38,5 % (10/26) des cas [32]. Il existe une corrélation entre une charge virale intra-hépatique élevée et l'existence d'une nécrose périportale confluente. Les hépatites sur greffons avec une charge virale intra-hépatique élevée et une virémie positive sont associées à une diminution de la survie du greffon. Il est intéressant de noter que l'ADN n'est quantifiable dans les

cellules mononucléées sanguines que dans 28,5 % des cas d'hépatites HHV6+. Ceci souligne l'importance de la biopsie hépatique pour poser le diagnostic d'hépatite à HHV6 sur greffon. Ces infections répondent au traitement par ganciclovir, valganciclovir ou foscarnet.

### Human herpesvirus 8 (HHV8)

Le virus HHV8 ou herpes virus lié au sarcome de Kaposi (KSHV) se transmet essentiellement par la salive dans la petite enfance et lors des rapports sexuels chez l'adulte. La séroprévalence varie de plus de 50 % en Afrique subsaharienne, à 20 % dans le pourtour méditerranéen et en Amérique du Sud et à moins de 10 % dans le reste du monde. Il peut être responsable du sarcome de Kaposi, de certains lymphomes ou lymphoproliférations bénignes. Beaucoup plus rarement, il peut entraîner une insuffisance médullaire et des hépatites au cours des phases de primo-infection ou de réactivation virale chez des sujets atteints du sarcome de Kaposi, chez des transplantés ou des patients infectés par le VIH [33].

### Autres virus pouvant occasionnellement entraîner une hépatite

Le virus de la rougeole est un virus à ARN de la famille des paramyxovirus. En raison d'une vaccination souvent incomplète, l'InVS a enregistré, entre 2008 et 2013, plus de 23 300 cas de rougeole sur le territoire, dont 15 000 en 2011. En 2011, plus de 1 000 cas de pneumonie grave ont été recensés, 31 complications neurologiques et 10 décès. Outre l'exanthème morbilliforme et le coryza, les troubles digestifs tels que des nausées, vomissements et diarrhées sont au premier plan dans près de 50 % des cas.

La rougeole de l'adulte est généralement mal tolérée avec des taux d'hospitalisation pouvant s'élever jusqu'à 40 %. La grossesse et un état d'immunodépression sont des facteurs de risque de complications sévères de la rougeole. Des réactions hépatiques et pancréatiques sont très fréquemment trouvées chez l'adulte (jusqu'à 70 %), avec élévation isolée des transaminases et de la lipase, parfois supérieure à  $10 \times N$ , sans insuffisance hépatocellulaire, ni pancréatite associée. Un ictère peut être trouvé dans 10 % des cas. La sérologie (IgG et IgM) reste la méthode diagnostique de référence. Elle n'est interprétable qu'en l'absence de vaccination anti-rougeoleuse dans les 2 mois précédents. Le virus de la rougeole peut également être détecté par PCR dans le rhino-pharynx, les urines et les lymphocytes circulants. Il n'y a pas de traitement spécifique de la rougeole. Le seul traitement ayant fait preuve d'une diminution de morbi-mortalité chez l'enfant est la vitamine A [34, 35].

Le parvovirus B19 est un virus à ADN non enveloppé responsable de la cinquième maladie chez l'enfant et d'arthropathie, de crise aplasique transitoire ou d'anémie chez l'adulte. Dans environ 4 % des cas, il peut entraîner une cytolysé hépatique transitoire concomitante à l'érythème. Des formes d'hépatite fulminante ont été également décrites. Les patients immunodéprimés et les fœtus contaminés par voie transplacentaire sont des populations à risque pour le développement d'une hépatite sévère. Le diagnostic repose sur la sérologie (IgM, IgG) et la détection de l'ADN par PCR [36].

Les adénovirus sont responsables d'atteintes pulmonaires, digestives et oculaires chez les sujets sains. Des infections généralisées sont décrites chez les sujets immunodéprimés mais les hépatites fulminantes sont exceptionnelles [37]. Certains sérotypes d'entérovirus (coxsackie A et B) ont été associés à des cas d'hépatite d'évolution favorable et très rarement d'hépatite fulminante [38].

Le *tableau 2* résume la fréquence et la gravité des principales hépatites non alphabétiques selon le terrain.

“ Une cytolysé hépatique minime est trouvée dans 70 % des cas de rougeole chez l'adulte. La rougeole peut entraîner des hépatites graves notamment chez l'immunodéprimé et chez les femmes enceintes ”

## Infections du foie par des virus exotiques

Chez les patients revenant d'un voyage en zone d'endémie, la majorité des cas d'infections sont dues à des arboviroses (pour *arthropod-borne virus*) c'est-à-dire des infections virales transmises par des arthropodes

(moustiques, tiques...). À côté des causes les plus fréquentes (fièvre jaune, dengue, fièvre de la vallée du Rift...), de nombreuses autres arboviroses, plus rares, peuvent entraîner une hépatite. Le sérum du patient peut être adressé au CNR des arbovirus (Institut Pasteur, Paris) en mentionnant les principaux symptômes, les pays visités et la date d'exposition ce qui permet au laboratoire de choisir la PCR et la sérologie spécifique de l'arbovirose la plus plausible.

“ En cas de suspicion d'arbovirose, un prélèvement sanguin avec les renseignements cliniques peut être adressé au CNR des arbovirus à l'Institut Pasteur. C'est le laboratoire qui choisira les PCR et/ou les sérologies les plus pertinentes ”

## Fièvres hémorragiques

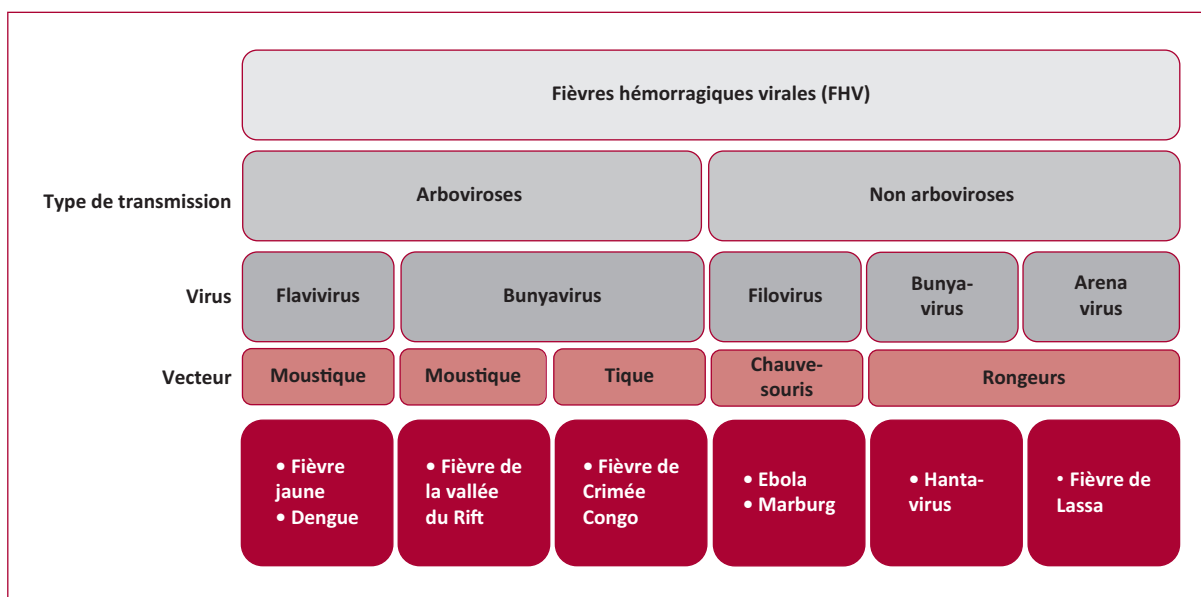
Au cours des fièvres hémorragiques virales (FHV), l'hépatite n'est qu'un symptôme de l'atteinte poly-viscérale. En cas de suspicion de FHV, le patient est isolé en attendant les résultats des examens biologiques qui les différencient des infections fébriles et hémorragiques beaucoup plus fréquentes chez les voyageurs telles que les hépatites graves A ou E, la leptospirose, la typhoïde, les rickettsioses, les méningococcies et surtout le paludisme grave à *Plasmodium falciparum*. Outre les arboviroses, les virus responsables de FHV sont des *Filovirus* (virus Ebola et Marburg) et des *Arenavirus* (virus Lassa). Les réservoirs sont des rongeurs ou des chauves-souris (*figure 7*). En France, les FHV sont des maladies à déclaration obligatoire (signalement en urgence).

## Fièvre jaune

Elle est due à un arbovirus de la famille des *Flaviviridae* (virus à acide ARN enveloppé). Elle est évoquée devant une hépatonéphrite, des hémorragies, une encéphalite fébrile chez un voyageur non vacciné contre la fièvre jaune revenant d'Afrique intertropicale ou du Bassin amazonien, où le virus est transmis par des moustiques du genre *Aedes* ou *Haemagogus*. L'incubation est de 3 à 6 jours. L'infection reste asymptomatique chez de nombreuses personnes mais lorsque des symptômes apparaissent, les plus courants sont la fièvre, des dorsalgies, des céphalées, une perte de l'appétit, des nausées ou des vomissements. Dans la plupart des cas, les symptômes disparaissent au bout de 3 à 4 jours. Dans une petite proportion des cas, les patients entrent cependant dans une deuxième phase, plus toxique, dans les 24 heures suivant la rémission initiale. Une fièvre élevée se réinstalle et plusieurs organes sont touchés, en général le foie et les reins. Dans cette phase, un ictère apparaît

**Tableau 2. Fréquence et gravité des principales hépatites virales non alphabétiques selon le terrain**

Terrain	Virus	Fréquence	Gravité
Enfant et adulte sain	HSV	+	Hépatite bénigne
	VZV	++/+	Hépatite bénigne fréquente/hépatite aiguë grave chez adulte
	CMV	++	Hépatite bénigne fréquente
	EBV	++++/+	Hépatite bénigne fréquente/hépatite aiguë grave rare
	Rougeole	+++/+	Hépatite bénigne fréquente/hépatite parfois grave
	HHV-6,	+	Hépatite bénigne
	Parvovirus B19	+	Hépatite bénigne
Nouveau-né	HSV	+	Hépatite grave avec atteinte multiviscérale
	CMV	++	
	Parvovirus B19		
Femme enceinte	HSV	+	Hépatite aiguë grave
	Rougeole	+	
Immunodéprimés	HSV	+	Hépatite aiguë grave
	VZV	+	
	CMV	+++	
	EBV	+	
	HHV-6	+	
	Parvovirus B19	+	



**Figure 7.** Classifications OMS des fièvres hémorragiques virales.



souvent, avec des urines sombres et des douleurs abdominales accompagnées de vomissements. On peut observer des saignements dans la bouche, le nez, les yeux ou l'estomac. La moitié des malades présentant cette phase toxique meurent dans les 7 à 10 jours. La fièvre, la leucopénie, la protéinurie et la cytolyse hépatique sont évocatrices. Le diagnostic repose sur la culture lors de la brève virémie initiale (3 à 4 jours), sur la PCR puis ultérieurement sur la mise en évidence d'IgM spécifiques. L'isolement du malade n'est pas nécessaire en dehors des zones d'endémie. Le traitement est uniquement symptomatique. *Post-mortem*, l'aspect anatomopathologique du foie est évocateur devant la présence de stéatose, d'une nécrose et d'apoptose avec corps de Councilman. L'infiltrat inflammatoire est minime.

De rares mais graves complications multiviscérales comportant une hépatite ont été décrites suite à la vaccination contre la fièvre jaune, en particulier chez des personnes âgées [39].

“ En cas de fièvre jaune, le foie peut être atteint lors de la deuxième phase toxique. Le risque de décès dans ce cas est important ”

### Dengue

Le virus de la dengue (DEN) est un *Flaviviridae* transmis par des moustiques du genre *Aedes*, elle est la plus fréquente des arboviroses. Il existe quatre types de virus de la DEN (1, 2, 3, 4). Ils ont peu de parenté antigénique. L'augmentation de la fréquence de la DEN dans toute la zone intertropicale est due à l'expansion de l'aire de répartition du vecteur par les moyens de communication modernes. Elle est considérée comme endo-épidémique aux Antilles, en Guyane, à la Réunion et à Mayotte. C'est, avec le paludisme, une des principales causes de fièvre chez le voyageur. La dengue est asymptomatique dans 80 % des cas. La majorité des cas symptomatiques se présente comme une fièvre alique bénigne, parfois éruptive avec signe du lacet positif. Les formes hémorragiques ou avec un syndrome de choc sont rares, graves et touchent surtout les enfants en Asie et en Amérique Latine.

L'élévation des transaminases est quasi constante, associée à une leucopénie et à une thrombopénie. Les hépatites aiguës symptomatiques sont plus fréquentes chez les femmes, en cas de réinfection ou de DEN hémorragique. Les hépatites fulminantes sont rares, associées à des hémorragies.

Le diagnostic repose essentiellement sur l'isolement du virus à partir du sang *in vitro*, sur culture de cellule ou par PCR. Le diagnostic sérologique est d'interprétation difficile en raison de la fréquence de réactions croisées.

Un vaccin a montré une efficacité dans 60 % des cas. L'OMS recommande son utilisation uniquement dans les zones de très forte endémie avec plus de 70 % de séroprévalence dans la population [40].

“ L'élévation des transaminases est quasi constante au cours de la dengue ”

### Fièvre de la vallée du Rift

Due à un arbovirus de la famille des *Bunyaviridae*, la fièvre de la vallée du Rift (FVR) est une zoonose transmise par des moustiques (*Culex*, *Aedes*, *Anopheles*, *Mansonia*, etc.) touchant accidentellement l'homme contaminé soit par voie vectorielle, soit directement à partir du cheptel ou des produits animaux infectés. Les zones d'endémie couvrent l'Afrique noire, l'Égypte, Madagascar et la péninsule arabique. Chez les voyageurs, le risque est faible car la FVR sévit en milieu rural d'élevage. À côté des formes inapparentes et bénignes, les formes sévères peuvent associer des manifestations oculaires, méningées, rénales, hémorragiques et des hépatites sévères. Le diagnostic repose sur la PCR, la culture et la sérologie. Le traitement est surtout symptomatique [41].

### Fièvre hémorragique Crimée-Congo

C'est une des plus graves arboviroses. Due à un nairovirus (*Bunyaviridae*) transmis chez le bétail par des tiques du genre *Hyalomma*, elle peut atteindre l'homme soit via le vecteur, soit via le contact avec le bétail contaminé (bouchers, éleveurs), soit via la contamination du personnel soignant au contact des sécrétions d'un malade. La zone d'endémie comprend l'Europe du Sud-Est, l'Asie centrale, le Proche-Orient et le Moyen-Orient ainsi que l'Afrique. La fièvre, les myalgies et les hémorragies peuvent s'accompagner d'une hépatite grave. L'élévation des transaminases a une valeur pronostique péjorative. Le diagnostic s'appuie sur la sérologie et la PCR. L'efficacité de la ribavirine est controversée. Un isolement de type contact des malades est nécessaire, des contaminations du personnel médical étant fréquentes [42].

### Fièvres hémorragiques à virus Ebola et Marburg

L'infection est due à des *Filovirus* présents en Afrique centrale (Ebola, Marburg), de l'Ouest (Ebola) ou australe (Marburg). L'homme se contamine à partir du réservoir ou du gibier de brousse servant de relais puis des épidémies se développent dans les villages par contamination à partir des sécrétions des malades et lors des rites funéraires. La létalité va de 25 à 90 % selon les épidémies d'Ebola. Une cytolyse > 5 fois la limite supérieure est trouvée dans

70 % des patients. L'hépatite est au second plan du tableau clinique, dominé par le syndrome hémorragique. Néanmoins, une hépatite sévère est trouvée chez 90 % des patients qui décèdent contre 44 % chez les survivants. Le diagnostic repose sur les techniques d'identification d'antigènes spécifiques, d'amplification génique et de sérologie pratiquées dans un laboratoire de niveau de protection 4 (en France, le Centre national de référence des fièvres hémorragiques virales à Lyon). Aucun agent antiviral n'ayant prouvé son efficacité, la prise en charge repose sur l'isolement, l'hygiène et des traitements symptomatiques [43].

### Fièvre de Lassa

Elle résulte de l'infection par un *arenavirus* qui est transmis par l'urine de rats contaminant les aliments. Une transmission inter-humaine est possible. Après une incubation de 1 à 24 jours, la majorité des patients présentent de la fièvre, des maux de gorge, des céphalées, des myalgies, des vomissements et des douleurs thoraciques et épigastriques. Il peut exister des signes hémorragiques. Dans les formes sévères il existe un état de choc avec obnubilation et crise d'épilepsie. Le taux de mortalité varie de 16 à 45 %. L'hépatite fait partie des signes de gravité de la maladie. Le diagnostic repose sur l'isolement du virus, la sérologie et la PCR. Le traitement repose sur l'isolement du malade et les mesures symptomatiques. La ribavirine divise par 10 le risque de décès si elle est donnée précocément [43].

### Autres infections tropicales

#### • Fièvre du Nil occidental (West Nile)

Elle est due à un *Flaviviridae* dont le réservoir est constitué par des oiseaux. La transmission entre oiseaux est assurée par des moustiques du genre *Culex* qui peuvent accidentellement infecter l'homme. L'aire d'endémie couvre l'Afrique, l'Europe, le Proche-Orient, le Moyen-Orient, l'Australie et depuis 1999 pratiquement toute l'Amérique du Nord. Depuis 1962, des épizooties sont signalées dans le sud de la France chez des chevaux et quelques cas ont été rapportés chez l'homme. Classiquement, cette arbovirose est responsable d'une fièvre algique bénigne mais la fréquence des méningoencéphalites a augmenté avec l'extension de l'épidémie américaine. Des hépatites fulminantes ont été rarement signalées, en particulier chez des enfants américains. Le diagnostic de la fièvre West Nile repose sur la mise en évidence d'IgM spécifiques [44].

#### • Virus Chikungunya

L'infection par le virus Chikungunya est due à un *Togaviridae* du genre *alphavirus*. Elle est transmise par des moustiques du genre *Aedes* et largement répandue

chez l'homme en Afrique et en Asie. Cette arbovirose entraîne classiquement une fièvre très algique. Depuis l'épidémie de La Réunion de 2005-2006 des formes sévères à type d'encéphalites ou d'hépatites ont été bien identifiées. L'élévation modérée des aspartates aminotransférases (ASAT) est observée dans près de 40 % des cas. Les hépatites aiguës graves ou fulminantes surviennent préférentiellement chez des éthyliques et sont aggravées par la prise de paracétamol. Le diagnostic repose sur la RT-PCR et la sérologie. Il n'y a ni traitement

### Take home messages

- La contamination fécale de l'eau par le VHE est responsable des grandes épidémies dans les zones d'endémie. Dans les pays industrialisés, les cas sporadiques peuvent être dus à l'ingestion de viande crue ou mal cuite.
- En France, l'hépatite E survient souvent chez un sujet ayant une hépatopathie chronique dans 25 % des cas.
- Des formes chroniques ont été décrites chez les patients immuno-déprimés. Dans ces cas, le traitement repose sur la ribavirine.
- Le diagnostic de l'hépatite E repose sur la recherche des anticorps anti-VHE IgM et de l'ARN-VHE dans les selles ou le sang.
- L'infection à HSV peut être grave chez l'immuno-déprimé et la femme enceinte. Dans les formes sévères d'hépatites herpétiques, la mortalité peut atteindre 80 %. Le traitement repose sur l'aciclovir IV qui doit être débuté avant toute confirmation biologique.
- Des hépatites graves à CMV peuvent s'observer chez les patients immuno-déprimés. Chez les patients recevant une transplantation d'organe, l'infection ou la réactivation à CMV doit être prévenue par valganciclovir ou ganciclovir.
- Une cytolysé hépatique est quasi-constante lors de la primo-infection à EBV. L'hépatite reste infra-clinique dans la majorité des cas.
- La rougeole peut entraîner des hépatites graves chez la femme enceinte.
- En cas de suspicion de fièvre hémorragique virale au retour d'un séjour d'une zone d'endémie, un prélèvement sanguin accompagné des renseignements cliniques peut être adressé au CNR des arbovirus à l'Institut Pasteur. C'est le laboratoire qui choisira les PCR et/ou les sérologies les plus pertinentes.

spécifique ni vaccin disponible. En France, en zone d'endémie, l'infection par le virus Chikungunya est une maladie à déclaration obligatoire [45].

## Conclusion

Devant un tableau d'hépatite aiguë, il faut savoir chercher les infections virales autres que celles induites par les virus de l'hépatite A, B, C. Ces virus sont soit hépatotropes comme le virus de l'hépatite E (VHE), soit peuvent avoir un tropisme hépatique occasionnel en cas d'infection systémique.

En France, une hépatite E doit être suspectée devant toute hépatite aiguë inexpliquée, même en dehors d'une notion de voyage en zone d'endémie. Le diagnostic est évoqué sur la détection d'anticorps anti-VHE de type IgM, mais doit être idéalement confirmé par la détection du virus par biologie moléculaire dans le sang et dans les selles.

Chez les patients immunodéprimés et plus rarement chez les sujets immunocompétents, une infection systémique par les virus appartenant à la famille des *herpesvirus* peut être responsable d'une hépatite qui peut être grave.

Après un séjour en zone tropicale, les fièvres hémorragiques virales peuvent entraîner une hépatite qui n'est qu'un des symptômes de l'atteinte polyviscérale.

**Liens d'intérêts :** les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article. ■

## Références

Les références importantes apparaissent en gras.

1. Blasco-Perrin H, Abravanel F, Blasco-Baque V, Péron JM. Hepatitis E, the neglected one. *Liver Int* 2016 ; 36 (Suppl. 1) : 130-4.
2. Abravanel F, Lhomme S, Dubois M, et al. Hepatitis E virus. *Med Mal Infect* 2013 ; 43 : 263-70.
3. Donnelly MC, Scobie L, Crossan CL, Dalton H, Hayes PC, Simpson KJ. Review article : hepatitis E-a concise review of virology, epidemiology, clinical presentation and therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2017 ; 46 : 126-41.
4. Lu L, Li C, Hagedorn CH. Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences : genetic diversity, subtypes and zoonosis. *Rev Med Virol* 2006 ; 16 : 5-36.
5. Krawczynski K, Kamili S, Aggarwal R. Global epidemiology and medical aspects of hepatitis E. *Forum (Genova)* 2001 ; 11 : 166-79.
6. Péron JM, Mansuy JM, Poirson H, et al. Hepatitis E is an autochthonous disease in industrialized countries. Analysis of 23 patients in South-West France over a 13-month period and comparison with hepatitis A. *Gastroenterol Clin Biol* 2006 ; 30 : 757-62.
7. Renou C, Moreau X, Pariente A, ANGH, France. et al. A national survey of acute hepatitis E in France. *Aliment Pharmacol Ther* 2008 ; 27 : 1086-93.
8. Mansuy JM, Abravanel F, Miedouge M, et al. Acute hepatitis E in south-west France over a 5-year period. *J Clin Virol* 2009 ; 44 : 74-7.
9. Mansuy JM, Gallian P, Dimeglio C, et al. A nationwide survey of hepatitis E viral infection in French blood donors. *Hepatology* 2016 ; 63 : 1145-54.
10. Gallian P, Lhomme S, Piquet Y, et al. Hepatitis E virus infections in blood donors, France. *Emerg Infect Dis* 2014 ; 20 : 1914-7.

11. Péron JM, Dalton H, Izopet J, Kamar N. Acute autochthonous hepatitis E in western patients with underlying chronic liver disease : a role for ribavirin? *J Hepatol* 2011 ; 5 : 1323-4 ; author reply 1324-5.
12. Kamar N, Bendall RP, Peron JM, et al. Hepatitis E virus and neurologic disorders. *Emerg Infect Dis* 2011 ; 17 : 173-9.
13. Kamar N, Selves J, Mansuy JM, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 811-7.
14. Kamar N, Izopet J, Tripon S, et al. Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection in transplant recipients. *N Engl J Med* 2014 ; 370 : 1111-20.
15. Mallet V, Nicand E, Sultanik P, et al. Brief communication : case reports of ribavirin treatment for chronic hepatitis E. *Ann Intern Med* 2010 ; 153 : 85-9.
16. Shrestha MP, Scott RM, Joshi DM, et al. Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 895-903.
17. Zhu FC, Zhang J, Zhang XF, et al. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults : a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010 ; 376 : 895-902.
18. Dochez V, Ducarme G. Acute herpesviridae hepatitis during pregnancy: A review. *Presse Med* 2015 ; 44 (6 Pt 1) : 660-6.
19. Ichaï P, Roque Afonso AM, Sebah M, et al. Herpes simplex virus-associated acute liver failure : a difficult diagnosis with a poor prognosis. *Liver Transpl* 2005 ; 11 : 1550-5.
20. Moldovan B, Mentha G, Majno P, et al. Demographics and outcomes of severe herpes simplex virus hepatitis : a registry-based study. *J Hepatol* 2011 ; 55 : 1222-6.
21. Riediger C, Sauer P, Matevossian E, Müller MW, Büchler P, Friess H. Herpes simplex virus sepsis and acute liver failure. *Clin Transplant* 2009 ; 23 (Suppl. 21) : 37-41.
22. Pishvaian AC, Bahrain M, Lewis JH. Fatal varicella-zoster hepatitis presenting with severe abdominal pain : a case report and review of the literature. *Dig Dis Sci* 2006 ; 51 : 1221-5.
23. Alvirte-Canosa M, Paniagua-Martón MJ, Quintela-Fandiño J, Otero A, Crespo-Leiro MG. Fulminant hepatic failure due to varicella zoster in a heart transplant patient : successful liver transplant. *J Heart Lung Transplant* 2009 ; 28 : 1215-6.
24. Meriglier E, Coudroy R, Agius G. Fatal fulminant varicella-zoster virus hepatitis in a female patient with Crohn's disease treated by an anti-TNF-alpha agent. *Med Mal Infect* 2014 ; 44 : 484-6.
25. Seehofer D, Rayes N, Tullius SG, et al. CMV hepatitis after liver transplantation : incidence, clinical course, and long-term follow-up. *Liver Transpl* 2002 ; 8 : 1138-46.
26. Åsberg A, Humar A, Rollag H, et al. Lessons learned from a randomized study of oral valganciclovir versus parenteral ganciclovir treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients : The VICTOR trial. *Clin Infect Dis* 2016 ; 62 : 1154-60.
27. Hinedi TB, Koff RS. Cholestatic hepatitis induced by Epstein-Barr virus infection in an adult. *Dig Dis Sci* 2003 ; 48 : 539-41.
28. Drebbler U, Kasper HU, Krupacz J, et al. The role of Epstein-Barr virus in acute and chronic hepatitis. *J Hepatol* 2006 ; 44 : 879-85.
29. Mellinger JL, Rossaro L, Naugler WE, et al. Epstein-Barr virus (EBV) related acute liver failure : a case series from the US Acute Liver Failure Study Group. *Dig Dis Sci* 2014 ; 59 : 1630-7.
30. Phan TL, Lautenschlager I, Razonable RR, Munoz FM. HHV-6 in liver transplantation : A literature review. *Liver Int.* 2017 Jun 26. doi: 10.1111/liv.13506 [Epub ahead of print].
31. Harma M, Hockerstedt K, Lautenschlager I. Human herpesvirus-6 and acute liver failure. *Transplantation* 2003 ; 76 : 536-9.
32. Buysse S, Roque-Afonso AM, Vaghefi P, et al. Acute hepatitis with periportal confluent necrosis associated with human herpesvirus 6 infection in liver transplant patients. *Am J Clin Pathol* 2013 ; 140 : 403-9.
33. Riva G, Luppi M, Barozzi P, Forghieri F, Potenza L. How I treat HHV8/KSHV-related diseases in posttransplant patients. *Blood* 2012 ; 120 : 4150-9.

**34.** Caseris M, Burdet C, Lepeule R, et al. An update on measles. *Rev Med Interne* 2015 ; 36 : 339-45.

**35.** Moss WJ, Griffin DE. Measles. *Lancet* 2012 ; 379 : 153-64.

**36.** Bihari C, Rastogi A, Saxena P, et al. Parvovirus b19 associated hepatitis. *Hepat Res Treat* 2013. 2013: p. 472027.

**37.** Ronan BA, Agrwal N, Carey EJ, et al. Fulminant hepatitis due to human adenovirus. *Infection* 2014 ; 42 : 105-11.

**38.** Wang SM, Liu CC, Yang YJ, Yang HB, Lin CH, Wang JR. Fatal coxsackievirus B infection in early infancy characterized by fulminant hepatitis. *J Infect* 1998 ; 37 : 270-3.

**39.** Chan RC, Penney DJ, Little D, Carter IW, Roberts JA, Rawlinson WD. Hepatitis and death following vaccination with 17D-204 yellow fever vaccine. *Lancet* 2001 ; 358 : 121-2.

**40.** Back AT, Lundkvist A. Dengue viruses - an overview. *Infect Ecol Epidemiol* 2013 ; Aug 30. 3. doi: 10.3402/iee.v3i0.19839.

**41.** Madani TA, Al-Mazrou YY, Al-Jeffri MH, et al. Rift Valley fever epidemic in Saudi Arabia : epidemiological, clinical, and laboratory characteristics. *Clin Infect Dis* 2003 ; 37 : 1084-92.

**42.** Akinci E, Bodur H, Sunbul M, Leblebicioglu H. Prognostic factors, pathophysiology and novel biomarkers in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res* 2016 ; 132 : 233-43.

**43.** Marroquin JLH, Richards GA, Jiménez JIS, Baker T, Amin P. Viral hemorrhagic fever in the tropics : Report from the task force on tropical diseases by the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. *J Crit Care* 2017. Nov 4. pii : S0883-9441(17)31713-6. doi : 10.1016/j.jcrc.2017.11.006.

**44.** Campbell GL1, Marfin AA, Lanciotti RS, Gubler DJ. West Nile virus. *Lancet Infect Dis* 2002 ; 2 : 519-29.

**45.** Thiberville SD, Moyen N, Dupuis-Maguiraga L, et al. Chikungunya fever : epidemiology, clinical syndrome, pathogenesis and therapy. *Antiviral Res* 2013 ; 99 : 345-70.



*Hepatitis with jaundice and fever  
in a woman treated by anti-TNF $\alpha$   
and azathioprine*

Mouni Bensenane-Oussalah, Camille Zallot,  
Jean-Pierre Bronowicki  
CHRU Nancy, service d'hépatogastroentérologie,  
54500 Vandœuvre les Nancy, France

e-mail : <jp.bronowicki@chru-nancy.fr>

Une femme de 50 ans vous est adressée en urgence pour un ictère avec fièvre à 38,5 °C. Ceci survient dans un contexte de maladie de Crohn traitée depuis quatre mois par infliximab + azathioprine pour une atteinte colique avec fistule périnéale drainée par setons. Le dernier bilan réalisé il y a quatre semaines montrait une amélioration partielle des lésions endoscopiques avec persistance d'ulcérations rectales ainsi que des fistules. La CRP était passée de 120 à 20 mg/L et la calprotectine fécale a diminuée mais restait à 300  $\mu$ g/g. La patiente avait l'impression que son état clinique s'était nettement amélioré depuis l'introduction de ce traitement. La dernière injection d'infliximab datait d'il y a deux semaines. Juste après celle-ci, la patiente commençait à se plaindre d'une fatigue intense, de douleur abdominale, de douleur musculaire diffuse qui prédominaient aux ceintures, de diarrhée avec trois selles liquides par jour sans rectorragie et d'une perte d'appétit ayant entraîné un amaigrissement de 3 kg. Elle pesait 69 kg. La fièvre et l'ictère étaient apparus deux jours avant. À l'examen clinique, vous notiez un abdomen sensible dans son ensemble sans défense. L'examen périnéal montrait des orifices fistuleux toujours ouverts mais sans écoulement apparent. Le toucher rectal était sans particularité. Il existait une hépatomégalie sensible à deux travers de doigt. Les aires ganglionnaires étaient libres. La tension artérielle était à 95/60 mmHg et la fréquence cardiaque à 106. Le reste de l'examen était sans particularité. Le bilan sanguin prescrit par son médecin généraliste montrait les éléments suivants : ALAT 990 UI/L, ASAT 554 UI/L, PAL 299 UI/L, GGT 155 UI/L, bilirubine totale

## Une hépatite avec ictère et fièvre chez une patiente traitée par anti-TNF $\alpha$ et azathioprine

100  $\mu$ mol/L, bilirubine directe 70  $\mu$ mol/L ; taux de prothrombine : 75 %, Hb 11 g/dL, lymphocytes 6 000, polynucléaires neutrophiles 4 000 ; CRP 66 mg/L ; anticorps anti-VHC négatif, anticorps anti-VHA IgM négatif ; anticorps anti-HBs > 1 000 UI/mL, témoin d'une vaccination efficace.

L'échographie montrait une hépatomégalie homogène sans dilatation des voies biliaires intra- et extra-hépatiques. Il existait un œdème périvésiculaire. Il n'y avait pas de splénomégalie. Le tronc porte était de taille normale, ainsi que les veines hépatiques et la veine cave inférieure.

### Quelle est la cause la plus probable de cette hépatite ? Sur quels arguments cliniques ou biologiques repose votre hypothèse ?

Une hépatite virale non-A, non-B, non-C paraît être l'hypothèse la plus probable chez une patiente traitée par biothérapie et immunosuppresseur. Ces traitements sont connus pour exposer au risque d'infections opportunistes notamment virales [1]. Cliniquement, la patiente présentait un syndrome pseudo-grippal avec fièvre importante, myalgies, fatigue. L'échographie permettait d'affirmer l'origine intra-hépatique de l'ictère. Cette hépatite était probablement responsable de l'œdème péri-vésiculaire. Sur le plan biologique, le rapport ALAT/ASAT > 1 est plutôt en faveur d'une atteinte histologique périportale classiquement notée dans les hépatites virales. Il permet a

Pour citer cet article : Bensenane-Oussalah M, Zallot C, Bronowicki JP. Une hépatite avec ictère et fièvre chez une patiente traitée par anti-TNF $\alpha$  et azathioprine. *Hépatogastro* 2018 ; 25 : 70-73. doi : 10.1684/hpg.2017.1561



priori d'exclure une atteinte centrolobulaire en rapport avec un foie cardiaque ou un foie ischémique (TA basse et fréquence cardiaque rapide). La NFS montrait une lymphocytose compatible avec une infection virale.

“ **Les biothérapies et immunosuppresseurs sont connus pour exposer au risque d'infections opportunistes notamment virales** ”

### Quels sont les examens complémentaires que vous prescrivez pour confirmer votre hypothèse diagnostique ?

Vu le contexte de traitement par anti-TNF $\alpha$  et d'azathioprine, il faut éliminer en priorité une infection à cytomégalovirus (CMV), virus de la varicelle-zona (VZV), herpès simplex virus (HSV) et Epstein-Barr virus (EBV). Ces quatre virus peuvent entraîner une hépatite sévère dans un contexte d'immunosuppression, notamment en cas de transplantation d'organe. Il s'agit le plus souvent d'une réactivation virale induite par l'immunosuppression mais des cas de primo-infection ont été décrits. Des cas d'hépatites sévères ont été rapportés dans la littérature avec ces quatre virus chez des patients traités par anti-TNF $\alpha$  [1-5]. Le tableau clinique avec lymphocytose est compatible avec cette hypothèse. La sérologie est souvent d'interprétation difficile dans le contexte de réactivation virale. Il est donc plus simple de faire d'emblée une quantification de l'ADN de ces virus dans le sang par PCR en temps réel. Si cette recherche est négative, et en l'absence d'une autre étiologie évidente, il peut être intéressant de faire une biopsie tissulaire des organes touchés par l'infection. Cette biopsie permettra entre autre la détection du virus par immuno-marquage, hybridation *in situ* ou PCR.

“ **La sérologie est souvent d'interprétation difficile dans le contexte de réactivation virale** ”

Malgré la négativité des anticorps anti-VHC, il faudra également faire une recherche de l'ARN du VHC par RT-PCR en temps réel pour ne pas méconnaître une hépatite aiguë en période de fenêtre sérologique. Parallèlement, il faudra éliminer une hépatite aiguë E par la recherche des anticorps anti-VHE de type IgM et, vu le contexte d'immunosuppression, la recherche de l'ARN VHE par RT-PCR dans les selles et/ou le sang. Un dosage pondéral des immunoglobulines et la recherche d'auto-anticorps

anti-nucléaire, muscle lisse, LKM1, SLA, LC1 seront réalisés de principe pour ne pas méconnaître une hépatite auto-immune, hypothèse peu probable vu le contexte et le tableau clinique avec fièvre importante. Si tout ce bilan est négatif, il faudra éliminer une infection plus rare comme par exemple HHV-6. Bien sûr, il faudra également contrôler les tests hépatiques et le taux de prothrombine. *La patiente était hospitalisée. La rectosigmoidoscopie montrait le même aspect que l'examen antérieur avec ulcérations rectales et un orifice fistuleux rectal visible. Le bilan que vous aviez demandé montrait les éléments suivants :*

ALAT 1 200 UI/L, ASAT 880 UI/L, PAL 321 UI/L, GGT 214 UI/L, bilirubine totale 120  $\mu$ mol/L, bilirubine directe 88  $\mu$ mol/L ; taux de prothrombine : 65 % ; immunoglobuline G normale, absence d'auto-anticorps ; anticorps anti-VCA IgG+, anti-EBNA IgG+, ADN EBV non détectable ; anticorps anti-CMV IgG+, ADN CMV non détectable ; anticorps anti-VZV IgG+, ADN VZV non détectable ; anticorps anti-HSV1 et HSV2 IgG et IGM négatifs, ADN HSV non détectable ; ARN VHC non détectable ; anticorps anti-VHE IgM positif, ARN VHE détectable dans le sang.

### Quelle est votre attitude devant cette hépatite aiguë E ? Y a-t-il une indication de traitement par ribavirine ?

*La patiente était mise en isolement entérique. Elle nécessite un suivi biologique rapproché pour ne pas méconnaître une forme d'évolution grave. Le traitement par azathioprine est arrêté. La prochaine perfusion d'infliximab était mise en suspens en fonction de l'évolution clinique de l'hépatite et de l'évolution de la maladie de Crohn.*

L'indication d'un traitement par ribavirine en cas d'hépatite aiguë E n'est pas clairement établie. Chez les patients greffés ayant une infection à VHE, il est recommandé en premier lieu de diminuer l'immunosuppression pour faciliter la clairance spontanée du virus [6]. Un cas semblable a été décrit chez une patiente japonaise traitée par infliximab, mesalazine et prednisolone pour une rectocolite hémorragique et qui a présenté un tableau d'hépatite aiguë E spontanément résolutif sans traitement [7]. Il a été considéré qu'il n'y avait donc pas d'indication à mettre en route un traitement par ribavirine dans l'immédiat. Néanmoins, 21 cas d'hépatites aiguës E traitées par ribavirine ont été colligés dans un travail collaboratif français. Les patients ont été traités avec une dose de 600 à 800 mg/jour. Neuf patients ont été traités en raison d'une hépatite sévère (TP  $\leq$  60 %, dont 3 avec cirrhose alcoolique sous jacente), six patients en raison d'un âge > 70 ans, quatre en raison d'un traitement

immunosuppresseur pour une maladie auto-immune (méthotrexate + corticoïde, infliximab + méthotrexate, méthotrexate, infliximab) et 2 en raison d'une chimiothérapie pour cancer solide. En tout six patients avaient une cirrhose éthylique sous-jacente dont 2 avec ascite et encéphalopathie. Chez 19 patients, la ribavirine a été arrêtée dès la négativation de l'ARN VHE dans le sérum. La durée médiane de traitement a été de 26 jours. Deux patients ont développés une anémie sévère. Les deux patients avec encéphalopathie sont décédés. Un patient a rechuté transitoirement. Tous les patients ont éliminé le VHE et ont vu leur bilan hépatique se normaliser. Tous les traitements immunosuppresseurs et les chimiothérapies arrêtés transitoirement ont pu être repris [8].

*En cours d'hospitalisation, la fièvre s'amendait rapidement et le bilan biologique s'améliorait avec diminution de la cytolysse, de la cholestase et de la bilirubine et augmentation du TP. La patiente regagnait son domicile au bout de quelques jours. Les bilans biologiques hebdomadaires montraient une normalisation stricte du TP, des GGT, des PAL et de la bilirubine. En revanche, il persistait une discrète cytolysse à 2N mais l'ARN VHE était indétectable sur le dernier bilan fait en laboratoire de ville. La CRP était à 70 mg/L. Elle se plaignait d'avoir à nouveau plusieurs selles liquides par jour, des douleurs abdominales et de quelques écoulements périnéaux. Elle se plaignait de fatigue et de myalgie. L'azathioprine et l'infliximab étaient repris deux mois après l'hospitalisation. Vous revoyez la patiente deux mois plus tard. Sur le dernier bilan biologique, il persistait une cytolysse à environ 2N sans autre anomalie des tests hépatiques. La CRP était à 20. La patiente était fatiguée mais considérait que sa maladie de Crohn évoluait favorablement. La recherche d'ARN VHE dans le sang était positive.*

### Quelle est votre hypothèse concernant cette recherche d'ARN VHE à nouveau positive ?

La persistance de l'ARN VHE quatre mois après la phase aiguë signe une infection chronique par le VHE favorisée par l'immunosuppression. L'élément trompeur dans cette observation a été un ARN VHE non détectable au cours du suivi malgré la persistance d'une cytolysse hépatique. Ceci a conduit à la réintroduction, peut-être à tort, du traitement combiné chez cette patiente dont la maladie de Crohn est partiellement contrôlée.

Il a été montré que le génotype VHE3 peut entraîner une infection chronique chez des patients immunodéprimés (VIH+, leucémie, forte dose de corticoïdes) et les receveurs d'une transplantation d'organe [9]. Un seul cas d'infection

chronique par VHE4 est rapporté dans la littérature et aucun cas avec VHE1 et 2 [6]. L'infection chronique est classiquement définie par la persistance de l'ARN VHE dans le sang et élévation des transaminases six mois après la phase aiguë. Néanmoins, certaines équipes considèrent qu'une persistance au-delà de trois mois est suffisante pour affirmer l'infection chronique [10].

### Quelle est votre attitude thérapeutique ?

L'indication de la ribavirine est, cette fois-ci, formelle. Il n'y a pas de véritable consensus sur la dose et la durée du traitement idéale. Dans les différentes études, le traitement a été donné à la dose de 400 à 1 000 mg par jour, pour une durée allant de trois à neuf mois. Le taux de réponse virologique soutenu varie de 67 à 87 % [6]. Dans le cas de cette patiente, la discussion porte également sur l'attitude par rapport au traitement de la maladie de Crohn qui, ici, n'est pas en rémission complète. Faut-il arrêter tous les traitements ou faut-il maintenir l'infliximab en monothérapie voire l'azathioprine en monothérapie ?

*La ribavirine était débutée à la dose de 800 mg/jour en deux prises pour une durée totale de trois mois. Parallèlement, l'azathioprine était stoppée et l'infliximab maintenu. Le bilan biologique à un mois montrait un taux d'hémoglobine stable à 11,5 g/dL, une normalisation stricte des transaminases et un ARN VHE indétectable. Ceci était confirmé sur les bilans réalisés à deux et trois mois. Malheureusement, sur le contrôle biologique réalisé un mois après l'arrêt de la ribavirine, les ALAT étaient élevées à 2N et l'ARN VHE était à nouveau détectable.*

### Quelle est votre attitude thérapeutique ?

Une rechute est observée dans 13 à 33 % des cas après un premier traitement par ribavirine [6]. Il a été montré qu'un nouveau traitement par ribavirine avec une durée plus longue et peut-être une dose plus forte permet souvent d'obtenir une réponse virologique soutenue définie par un ARN VHC non détectable six mois après l'arrêt du traitement [11].

*La patiente était retraitée par ribavirine 1 000 mg/jour pendant 6 mois. La tolérance était médiocre avec nausée, diarrhée, fatigue et essoufflement. Sur le bilan biologique à 1 mois, les transaminases étaient normales, l'ARN VHE était indétectable et l'hémoglobine était à 10,5 g/dL. Ceci était confirmé sur les différents bilans mensuels réalisés jusqu'à la fin du traitement et jusqu'à six mois après l'arrêt du traitement. La patiente était donc considérée comme guérie de son infection par le VHE.*

**Liens d'intérêts :** les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article. ■

### Références

1. Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014 ; 8 : 443-68.
2. Cetkovska P, Lomicova I, Mukensnabl P, Kroes AC. Anti-tumour necrosis factor treatment of severe psoriasis complicated by Epstein-Barr Virus hepatitis and subsequently by chronic hepatitis. *Dermatol Ther* 2015 ; 28 : 369-72.
3. Mizuta M, Schuster MG. Cytomegalovirus hepatitis associated with use of anti-tumor necrosis factor-alpha antibody. *Clin Infect Dis* 2005 ; 40 : 1071-2.
4. Haag LM, Hofmann J, Kredel LI, et al. Herpes Simplex Virus Sepsis in a Young Woman with Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2015 ; 9 : 1169-73.
5. Meriglier E, Coudroy R, Agius G. Fatal fulminant varicella-zoster virus hepatitis in a female patient with Crohn's disease treated by an anti-TNF-alpha agent. *Med Mal Infect* 2014 ; 44 : 484-6.
6. Donnelly MC, Scobie L, Crossan CL, Dalton H, Hayes PC, Simpson KJ. Review article : hepatitis E-a concise review of virology, epidemiology, clinical presentation and therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2017 ; 46 : 126-41.
7. Suzuki K, Kumagai I, Yoshida Y, et al. Asymptomatic acute hepatitis E in a female patient with ulcerative colitis. *Clin J Gastroenterol* 2017 ; 10 : 255-60.
8. Péron JM, Abravanel F, Guillaume M, et al. Treatment of autochthonous acute hepatitis E with short-term ribavirin : a multicenter retrospective study. *Liver Int* 2016 ; 36 : 328-33.
9. Kamar N, Selves J, Mansuy JM, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 811-7.
10. Kamar N, Rostaing L, Izopet J. Hepatitis E virus infection in immunosuppressed patients : natural history and therapy. *Semin Liver Dis* 2013 ; 33 : 62-70.
11. Kamar N, Izopet J, Tripon S, et al. Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection in transplant recipients. *N Engl J Med* 2014 ; 370 : 1111-20.

Revue  
bibliographique

What's new about non-A, non-B, non-C hepatitis?

# Quoi de neuf à propos des hépatites non-A, non-B, non-C ?

Jean-Pierre Bronowicki

CHRU Nancy,  
service d'hépatogastroentérologie,  
54500 Vandœuvre les Nancy,  
France

e-mail : <jp.bronowicki@chru-nancy.fr>

## Facteurs de risque d'hépatite chronique E chez les greffés d'organe

Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, et al.  
*Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. Gastroenterology 2011 ; 140 : 1481-9.*

Il est bien établi maintenant que le virus de l'hépatite E (VHE) peut être responsable d'hépatite chronique chez les patients greffés. Cependant, les facteurs prédictifs d'infection chronique et le devenir de cette dernière restent inconnus. L'objectif de cette étude rétrospective internationale était de décrire la progression, le pronostic et les facteurs associés à l'infection chronique chez 85 patients greffés d'organe ayant une infection aiguë VHE. Chez ces patients, l'ARN VHE était détectable dans 100 % des cas testés, l'IgM VHE était positif dans 32 % des cas et l'IgG VHE dans 63 % des cas. Tous les patients étaient infectés par VHE3. Au moment de la découverte de la virémie positive, 27 (32 %) des patients étaient symptomatiques avec les signes suivants : fatigue 20, diarrhée 5, arthralgie 4, perte de poids 3, douleur abdominale 2, ictère 1, prurit 1, fièvre 1 et nausée 1. Tous ces symptômes étaient spontanément résolutifs en quelques jours même en cas d'infection chronique. 35 % des patients ont signalé être en contact avec des animaux, essentiellement des chats et des chiens, et seulement 6 avec des cochons. Les tests hépatiques étaient significativement élevés par rapport aux tests réalisés avant l'infection. Contrairement aux patients

immunocompétents, chez qui la cytolysé est souvent supérieure à 1 000 UI/L, les patients greffés avaient une augmentation modérée des transaminases variant de 100 à 300 UI/L. Aucun patient n'était cirrhotique au moment du diagnostic. Le passage à l'infection chronique était défini par la persistance d'une cytolysé hépatique et d'un ARN VHE détectable dans le sang et/ou les selles par RT-PCR pendant au moins 6 mois. 56/85 (66 %) patients ont développé une hépatite chronique. Aucune réactivation n'a été observée chez les patients ayant guéri spontanément. Le nombre de patients ayant eu un rejet aigu avant l'infection était similaire entre le groupe guéri et le groupe infection chronique. Néanmoins, le délai entre l'épisode de rejet et l'infection était significativement plus court dans le groupe infection chronique (29 vs. 102 jours). En analyse univariée, les facteurs associés à une infection chronique étaient : une transplantation hépatique, un délai plus court après transplantation, un taux de transaminases et de créatinine plus bas, un nombre de plaquette plus bas et une immunosuppression par tacrolimus. En analyse multivariée, les facteurs associés à la chronicité étaient l'utilisation de tacrolimus (OR 1,87) et des plaquettes plus basses (OR 1,02). Parmi les 58 patients avec hépatite chronique, 18 (32 %) ont présenté une réponse virologique soutenue après diminution de l'immuno-thérapie. La clairance virale est survenue en moyenne 19,5 (10-106) mois après le diagnostic d'hépatite aiguë. Parmi les 38 patients restants, 20 ont été traités (5 peginterféron, 14 ribavirine, 1 peginterféron + ribavirine) en raison d'une fibrose hépatique significative ou rapidement évolutive. 14 ont

Pour citer cet article : Bronowicki JP. Quoi de neuf à propos des hépatites non-A, non-B, non-C ? *Hépatogastro* 2018 ; 25 : 74-78. doi : 10.1684/hpg.2017.1564

doi: 10.1684/hpg.2017.1564

présenté une réponse virologique soutenue et 6 restaient virémiques. Parmi les 18 non traités, 5 sont décédés avec une virémie positive. Les causes de décès étaient : 2 cirrhoses décompensées, 1 choc septique sur abcès hépatique, 1 décompensation respiratoire, 1 récurrence de CHC. Huit (14 %) des 56 patients avec hépatite chronique E ont développé une cirrhose et 2 greffés du foie ont été retransplantés.

“ En conclusion, après une hépatite aiguë E, le risque d'infection chronique est de 60 % chez les patients greffés. Il est favorisé par le tacrolimus. Le taux de réponse virologique après traitement est de 70 %. À l'absence de traitement ou de réponse virologique, 14 % des patients évoluent vers la cirrhose. ”

### Pas place pour le sofosbuvir dans le traitement de l'hépatite chronique E

Dao Thi VL, Debing Y, Wu X, et al.

*Sofosbuvir inhibits hepatitis E virus replication in vitro and results in an additive effect when combined with ribavirin.* Gastroenterology 2016 ; 150 : 82-85.

van der Valk M, Zaaijer HL, Kater AP, et al.

*Sofosbuvir shows antiviral activity in a patient with chronic hepatitis E virus infection.* J Hepatol 2017 ; 66 : 242-3.

Donnelly MC, Imlach SN, Abravanel F, et al.

*Sofosbuvir and daclatasvir anti-viral therapy fails to clear HEV viremia and restore reactive T Cells in a HEV/HCV co-infected liver transplant recipient.* Gastroenterology 2017 ; 152 : 300-1.

Todesco E, Demeret S, Calin R, et al.

*Chronic hepatitis E in HIV/HBV coinfecting patient: lack of power of sofosbuvir-ribavirin.* AIDS 2017 ; 31 : 1346-8.

Dao Thi VL et al. ont montré que le sofosbuvir pouvait inhiber la réplication du VHE3 dans des modèles de réplique *in vitro*. Un effet antiviral additif a été trouvé avec l'association sofosbuvir et ribavirine. Les auteurs suggèrent que cette combinaison pourrait être efficace en cas d'hépatite chronique E. Dans la foulée de cette étude, 3 cas d'hépatite chronique E traités par sofosbuvir + ribavirine ont été publiés avec des résultats mitigés.

van der Valk et al. rapportent le cas d'un homme de 69 ans ayant présenté une hépatite aiguë E génotype 3 en janvier 2015 dans un contexte de leucémie lymphoïde chronique (greffe allogénique de cellules souches en 2006 ; récurrence en 2014 traitée par fludarabine/cyclophosphamide + rituximab). Un traitement par

ribavirine 600 mg/j a été instauré immédiatement. Après une réponse virologique initiale, une rechute a été observée deux mois après l'arrêt du traitement. En mai 2015, un traitement par ribavirine a été réinitié à la même posologie. Après une réponse virologique initiale, un échappement a été observé en septembre 2015. Il a été mis en évidence des mutations de résistance à la ribavirine (K1383N et D1384N). Ceci a conduit à une augmentation de la posologie à 1 200 mg/j mais sans aucune réponse virologique. Le traitement par ribavirine a pourtant été maintenu car il permettait de normaliser les transaminases. Le sofosbuvir a été ajouté à la dose de 400 mg/jour ce qui a entraîné la négativation de l'ARN VHE après le premier mois de traitement suivi de récurrences virologiques intermittentes avec des niveaux de réplication plus faibles. Finalement, la ribavirine et le sofosbuvir ont été stoppés après 8 semaines de traitement entraînant une augmentation significative de la charge virale et des transaminases.

Donnelly et al. rapportent le cas d'un patient transplanté hépatique et co-infecté VHC génotype 3 et VHE génotype 3. Un traitement par sofosbuvir + daclatasvir sans ribavirine a été instauré pour traiter l'hépatite chronique C. L'ARN VHC est devenu indétectable dès la 4e semaine de traitement. En revanche, l'effet sur l'ARN VHE était négligeable.

Todesco et al. rapportent le cas d'un homme avec co-infection VIH/VHB depuis 1987 au stade de cirrhose avec antécédent de pneumocystose et de toxoplasmose cérébrale. En 2011, une hépatite E est diagnostiquée. Malgré 50 mois de traitement par ribavirine 1 000 mg/j, l'infection VHE n'a pas pu être éliminée. En mars 2015, le patient a présenté une paraplégie spastique avec troubles mnésiques et désorientation temporo-spatiale. L'ARN du VHE était détectable dans le LCR et le sérum. Après immunoglobulines IV, un traitement par peginterféron + ribavirine 1000 mg/j a été donné pendant 3 mois. Malgré une diminution initiale de la virémie, le traitement a été un échec. Une mutation de résistance G1634R à la ribavirine a été mise en évidence. En décembre 2015, un traitement par sofosbuvir 400 mg/j + ribavirine 1 000 mg/jour a été introduit pour 12 semaines. Une diminution de la charge virale, équivalente à celle notée sous ribavirine, a été observée suivie d'un plateau et d'une réascension après l'arrêt du traitement. Pendant les différents traitements, aucune amélioration neurologique n'a été observée.

“ Ces observations montrent que le sofosbuvir n'est pas une option thérapeutique dans l'hépatite chronique E et soulignent la nécessité de nouvelles alternatives thérapeutiques efficaces chez des patients ayant une évolution défavorable. ”



### Faut-il traiter les hépatites aiguës E graves ?

Péron JM, Abravanel F, Guillaume M, et al.  
*Treatment of autochthonous acute hepatitis E with short-term ribavirin: a multicenter retrospective study.* Liver Int 2016 ; 36 : 328-33.

La ribavirine est le traitement de choix de l'hépatite chronique E. En cas d'hépatite aiguë E, il est recommandé d'attendre 6 mois voire 3 mois pour affirmer l'infection chronique et discuter un traitement par ribavirine. Ceci pourrait se discuter dans des formes aiguës sévères.

Un travail collaboratif français a colligé 21 cas d'hépatites aiguës E traitées par ribavirine. Neuf patients ont été traités en raison d'une hépatite sévère (TP  $\leq$  60 %, dont 3 avec cirrhose alcoolique sous-jacente), 6 en raison d'un âge  $>$  70 ans, 4 en raison d'un traitement immunosuppresseur pour une maladie auto-immune (méthotrexate + corticoïde, infliximab + méthotrexate, méthotrexate, infliximab) et 2 en raison d'une chimiothérapie pour cancer solide. En tout, 6 patients avaient une cirrhose éthylique sous-jacente dont 2 avec ascite et encéphalopathie. La valeur médiane des ALAT était de 1415 UI/L (128-7771), celle de la bilirubine de 80,5  $\mu$ mol/L (8-550) et celle du TP de 70 % (18-100, avec 8 patients avec un TP  $<$  50 %). Les patients ont été traités avec une dose de 600 à 800 mg/jour. Chez 19 patients, la ribavirine a été arrêtée dès la négativation de l'ARN VHE dans le sérum. La durée médiane de traitement a été de 26 jours. Deux patients ont développé une anémie sévère. Les deux patients cirrhotiques avec encéphalopathie sont décédés. Un patient a rechuté transitoirement. Tous les patients survivants ont éliminé le VHE et ont vu leur bilan hépatique se normaliser. Tous les traitements immuno-suppresseurs et les chimiothérapies arrêtés transitoirement ont pu être repris.

“ Un traitement par ribavirine avec une durée adaptée à la vitesse de négativation de l'ARN VHE semble être bénéfique dans certaines formes sévères d'hépatite aiguë E ou survenant sur terrain fragile. Néanmoins, il aurait été pertinent de comparer le devenir de ces patients à celui de patients similaires non traités sachant qu'il sera quasi impossible de faire une étude randomisée prospective dans cette maladie rare. ”

### VHE et syndrome de Parsonage-Turner : le lien se confirme !

Dalton HR, van Eijk JJJ, Cintas P, et al.  
*Hepatitis E virus infection and acute non-traumatic neurological injury: a prospective multicentre study.* J Hepatol 2017 ; 67 : 925-32.

Cette étude a été menée sur 464 cas incidents d'atteintes neurologiques non traumatiques hospitalisés dans 4 hôpitaux aux Pays-Bas, au Royaume-Uni et en France. Les patients ont été testés pour les anticorps anti-VHE IgM et IgG et l'ARN VHE en RT-PCR. Onze sur 464 patients (2,4 %) avaient une infection par VHE en cours ou récente (7 ARN VHE +, 4 anti-VHE IgM +). Bien que tous les patients étaient immunocompétents, 2 patients étaient virémiques avec des anti-VHE négatifs. Les atteintes neurologiques chez les patients VHE+ étaient les suivantes : 3 cas de syndrome de Parsonage-Turner ou névralgie amyotrophante de l'épaule (SPT), 4 cas d'ischémie cérébrale, 2 cas d'épilepsie, 1 cas d'encéphalite et 1 cas de neuropathie aiguë faciale et vestibulaire. Aucun patient n'était ictérique. Les ALAT étaient normales dans 7 cas et faiblement augmentées dans les 3 SPT.

“ Cette étude confirme le lien de causalité entre infection à VHE et SPT. Dans ces cas, la recherche du VHE (sérologie et ARN) doit être systématique et indépendante des perturbations des tests hépatiques. La causalité est plus douteuse pour les autres atteintes neurologiques. ”

### Syndrôme de Parsonage-Turner : bilatéral et plus sévère chez les patients VHE+

van Eijk JJJ, Dalton HR, Ripellino P, et al.  
*Clinical phenotype and outcome of hepatitis E virus-associated neuralgic amyotrophy.* Neurology 2017 ; 89 : 909-17.

Cette étude rétrospective a comparé les caractéristiques clinico-biologiques et l'évolution chez 57 cas de syndrome de Parsonage-Turner (SPT) VHE+ et 61 SPT VHE- diagnostiqués dans 11 centres de 7 pays européens. Parmi les 57 SPT VHE+ : 51 étaient anictériques, la médiane des ALAT était à 259 UI/L (12-2 961) et normales dans 7 cas. Les SPT VHE+ étaient le plus souvent bilatérales (80 % vs. 8,6 %,  $p < 0,001$ ), avec une atteinte extrabrachiale (58,5 % vs. 10,5 %,  $p < 0,01$ ) notamment une atteinte du nerf phrénique (25 % vs. 3,5 %,  $p = 0,01$ ) et/ou le plexus lombo-sacré (26,4 % vs. 7 %,  $p = 0,001$ ). Il y avait plus fréquemment une diminution des réflexes ostéo-tendineux ( $p = 0,03$ ) et d'atteintes sensorielles ( $p = 0,04$ ) avec une atteinte plus extensive du plexus brachial. Concernant le traitement : 22 patients VHE+ ont été traités par corticoïdes sans différence notable avec les patients VHE-, 4 patients ont été traités par ribavirine avec une évolution très variable et 11 patients VHE+ ont reçu des immunoglobulines IV avec une amélioration rapide des douleurs. L'évolution à 12 mois était similaire dans les 2 groupes.

### Hépatite aiguë E chez la femme enceinte : rare mais grave dans les pays industrialisés ?

Lachish T, Erez O, Daudi N, et al.

*Acute hepatitis E virus in pregnant women in Israel and in other industrialized countries. J Clin Virol 2015 ; 73 : 20-4.*

Dans les pays en voie de développement, l'hépatite aiguë E chez la femme enceinte peut être fulminante et entraîner le décès. Il existe très peu de données sur ce sujet dans les pays industrialisés. Cette étude rétrospective israélienne rapporte 9 cas d'hépatite aiguë chez des gestantes. Dans 8 cas, il s'agissait de cas autochtones sans notion de voyage à l'étranger et dans 1 cas la patiente avait séjourné en Inde. Huit patientes ont été hospitalisées mais dans 6 cas l'hépatite était minime. Deux cas, survenus en post-partum, se sont compliqués d'hépatite fulminante dont une a nécessité une transplantation hépatique. L'autre patiente a été hospitalisée 5 mois en soin intensif avec une issue favorable. Les 9 nouveau-nés sont nés à terme et étaient sains.

“ Cette étude ne permet pas de définir les facteurs de risque d'une évolution grave. Cependant, il faut noter que les 2 formes fulminantes sont survenues en post-partum ce qui diffère des cas décrits en Inde. Seule la patiente ayant séjourné en Inde a été génotypée (VHE1a) et on ne connaît pas le génotype des 2 cas d'hépatite fulminante. On ne sait donc pas si le VHE3 peut entraîner des formes sévères. Dans une autre étude menée en Israël, le génotype VHE3 a été isolé uniquement dans les eaux usées mais pas chez les patients avec un tableau clinique d'hépatite aiguë E correspondant tous à des cas importés avec infection par VHE1. ”

### La rougeole : une cause d'hépatite chez l'adulte en pleine recrudescence

Stahl JP, Salmon D, Bruneel F, et al.

*Adult patients hospitalized for measles in France, in the 21st century. Med Mal Infect 2013 ; 43 : 410-6.*

En raison d'une couverture vaccinale insuffisante, le nombre de rougeole a considérablement augmenté en France depuis 2008 avec un pic à plus de 15000 cas déclarés en 2011. Cette étude rétrospective décrit les cas de rougeole chez des adultes hospitalisés en 2011. Parmi les 460 cas colligés, 29 (6,5 %) étaient graves avec 27 hospitalisations en soins intensifs, essentiellement en rapport avec une pneumonie. 312 (68 %) cas avaient des transaminases élevées (> 2 LSN). En cas de cytolys hépatique, les symptômes digestifs (nausée, vomisse-

ment, diarrhée) étaient plus fréquents (61 % vs. 45 %,  $p = 0,004$ ) et une fièvre > 40 °C était trouvée dans 17 (5 %) cas. La durée d'hospitalisation était plus longue en cas de cytolys (4 jours vs. 3 jours,  $p = 0,005$ ). 104 cas (23 %) avaient simultanément une cytolys hépatique et une pneumonie. Aucun cas d'hépatite grave n'a été observé. Une femme de 29 ans est décédée d'une pneumonie grave. La grossesse n'était pas un facteur de risque de maladie grave dans cette étude.

### Formes atypiques de Chikungunya : attention à l'alcool !

Economopoulou A, Dominguez M, Helynck B, et al.

*Atypical Chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005-2006 outbreak on Réunion. Epidemiol Infect 2009 ; 137 : 534-41.*

La fièvre à Chikungunya se traduit classiquement par une fièvre minime s'accompagnant d'arthralgie invalidante, de myalgie, de céphalée et d'un rash maculopapulaire diffus. Des diarrhées, des vomissements et des hémorragies ont été plus rarement rapportés. Des cas cliniques ont suggérés que cette infection pouvait s'accompagner d'hépatite, de méningite, d'encéphalite, de myocardite ou d'arythmie. En avril 2005, une épidémie de fièvre à Chikungunya est survenue à l'île de la Réunion. L'alerte a été lancée à partir du signalement de 6 formes sévères inhabituelles : 4 avec un tableau de méningoencéphalite et 2 hépatites aiguës. Le pic de l'infection a été atteint en février 2006 avec près de 50 000 sujets infectés. Un système de surveillance hospitalier a été mis en place dont l'objectif a été de déterminer l'incidence et le taux de mortalité des formes atypiques de fièvre à Chikungunya (forme autre que fièvre + arthralgie) et d'identifier les facteurs de risque des formes sévères (nécessitant le maintien d'au moins une fonction vitale). Entre avril 2005 et avril 2006, 610 cas de fièvre à Chikungunya atypique ont été recensés chez les adultes soit 0,3 % de l'ensemble des infections sur la période) : 222 étaient sévères et 65 patients sont morts. 546 patients avaient une maladie sous-jacente (226 maladies cardiovasculaires, 147 maladies neurologiques et 150 maladies pulmonaires), 88 (14 %) étaient des buveurs excessifs et 84 (14 %) utilisaient des AINS. L'âge médian était de 70 ans. Le risque de formes atypiques et sévères était 30 fois plus élevé chez les sujets > 65 ans par rapport à ceux < 45 ans. Les atteintes les plus fréquemment rencontrées étaient : cardiaques (37 % dont insuffisance cardiaque 13 %), neurologiques (24 % dont encéphalite 11 %), rénales (dégradation de la fonction rénale 27 %), pulmonaires (pneumonie 17 %, insuffisance respiratoire 7 %), dermatologique (17 %). Les tests hépatiques n'étaient disponibles que dans 64 % des cas,

73 patients avaient une élévation des transaminases  $> 3$  LSN. Une insuffisance hépatique était trouvée dans 22 cas (4 %) et une hépatite toxique dans 16 (3 %). En analyse univariée, les patients  $\geq 60$  ans avaient 1,6 fois plus de risque de développer une forme sévère que les patients  $< 40$  ans. En analyse multivariée, les facteurs de risque de développer une forme sévère étaient : une atteinte pulmonaire sous-jacente (RR 3,1) et/ou cardiaque (RR 1,6), la prise d'AINS avant hospitalisation (RR 1,8). Les causes de décès étaient les suivantes : insuffisance cardiaque (n = 15), défaillance multiviscérale (11 dont

certaines avec hépatites fulminantes), hépatite toxique (7), méningoencéphalite (6), dermatite bulleuse (6), myocardite (5), insuffisance respiratoire (5), insuffisance rénale (3), pneumonie (2), infarctus du myocarde (2), autres (3). Cinq décès (dont une hépatite fulminante) sont survenus chez des patients sans maladie sous-jacente. En analyse multivariée, les facteurs indépendants de décès étaient un âge  $\geq 85$  ans (RR 3,49) et un éthylysme (RR 11,38).

**Liens d'intérêts :** l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article. ■

Entretien  
avec l'expertHépatite E :  
quelques questions  
non résolues*Hepatitis E: some unresolved  
questions*

Jean Marie Péron

CHU Toulouse, Hôpital Purpan, service d'hépatogastroentérologie, Place du Docteur Baylac, TSA 40031, 31059 Toulouse cedex 9

e-mail : &lt;peron.jm@chu-toulouse.fr&gt;

■ Pourquoi une telle prévalence  
dans le sud de la France ?

La séroprévalence chez les donneurs de sang est de l'ordre de 22 % en France mais il existe en effet une forte disparité en fonction des régions avec 3 zones où la prévalence dépasse 40 %, le Nord-Est, le Sud-Est et le Sud-Ouest [1]. La prévalence atteint même 70 % en Ariège. Le risque de transmission du VHE lors de la consommation de viande de porc ou de gibier est bien connu en particulier pour la consommation de saucisse de foie mais elle ne peut pas expliquer à elle seule cette disparité. Il existe donc d'autres facteurs encore inconnus.

“ Les trois zones hyper-endémiques sont le Sud-Est, Sud-Ouest et Nord-Est ”

■ Faut-il faire un dépistage génique  
pour tous les dons de sang ?

En France un donneur de sang sur 2 200 est virémique pour le VHE [2]. Une étude anglaise réalisée en 2012-2013 trouvait un taux de 1/28 48 [3]. Dans cette étude, les auteurs révèlent que 62 poches contaminées ont été transfusées, et 42 % d'infections par le VHE constatées. Le risque de transmettre le VHE était finalement minime et corrélé au volume transfusé et à la charge virale. La plupart des infections par le VHE sont asymptomatiques (quel que soit le mode de transmission). Une réflexion est donc actuellement en cours sur la nécessité de réaliser un dépistage génique sur les dons de sang. Il est actuellement fait pour les dons de plasma. Ce sont surtout les patients polytransfusés, par exemple en hématologie, ou certains transplantés qui sont à risque d'infection par le VHE.

“ Le risque de transmission du VHE par transfusion est minime ”

■ Quel est l'impact de l'infection VHE  
chez le cirrhotique ?

L'infection par le VHE chez le patient atteint de cirrhose est un facteur de décompensation [4], le plus souvent un ictère ou une encéphalopathie. La présence d'une cirrhose sous-jacente chez un patient présentant une hépatite aiguë E est un facteur de mauvais pronostic et de mortalité [5]. Il est donc recommandé de donner des règles hygiéno-diététiques aux patients porteurs d'une cirrhose et, en particulier, de bien cuire la viande de porc et de bannir les saucisses de foie.

“ L'infection par le VHE est un facteur de risque de décompensation de cirrhose ”

■ Quelles atteintes neurologiques  
sont spécifiques du VHE ?  
Comment les prendre en charge ?

Une atteinte neurologique plus ou moins marquée est présente dans près de 20 % des cas d'hépatite aiguë E. Les atteintes le plus souvent associées à une infection par le VHE sont : le syndrome de Parsonage et Turner, le syndrome de Guillain-Barré et les mono- ou multinévrites [6, 7], mais d'autres formes ont également été rapportées récemment [8]. Ces infections par le VHE sont caractérisées par l'absence d'ictère et des perturbations très minimes du bilan hépatique. La prise en charge de

Pour citer cet article : Péron JM. Hépatite E : quelques questions non résolues. *Hépatogastro* 2018 ; 25 : 79-81. doi : 10.1684/hpg.2017.1560

l'atteinte neurologique ne diffère pas qu'elle ait été déclenchée ou non par le VHE. Chez les patients virémiques qui ont une atteinte neurologique sévère, un traitement par ribavirine pour tenter de faire baisser au plus vite la charge virale peut se discuter au cas par cas [9].

### “ Le VHE est un virus neurotrope ”

#### ■ Quelle est la durée et la dose de ribavirine en cas d'infection chronique ?

La ribavirine est le traitement de choix de l'hépatite E chronique [10]. La posologie doit être adaptée au poids du patient, au taux d'hémoglobine et à la présence d'une insuffisance rénale, fréquente chez ces patients. La posologie ne diffère pas de celle utilisée dans le traitement du VHC. La durée du traitement est fixée à 3 mois. Le contrôle de l'efficacité se fait par la charge virale et la recherche du VHE dans les selles tous les mois. L'arrêt du traitement à 3 mois ne peut être envisagé que lorsque le VHE est indétectable au 3<sup>e</sup> mois dans le sang et dans les selles. Ce traitement permet d'obtenir près de 80 % de RVS.

### “ L'hépatite E chronique doit être traitée par 3 mois de ribavirine ”

#### ■ Que faire en cas de rechute ?

En cas de rechute, il est recommandé de faire un traitement plus long sur 6 mois. Chez le patient transplanté, il n'y a pas pour l'instant de traitement de deuxième ligne. Le sofosbuvir qui a une activité minimale *in vitro* ne semble finalement pas être efficace *in vivo*. Chez le patient immunodéprimé non transplanté, infecté par le VIH par exemple, une association ribavirine-interféron pégylé peut être efficace. L'interféron est contre-indiqué chez les patients transplantés du fait du risque de rejet.

#### ■ L'hépatite aiguë E est-elle vraiment grave chez la femme enceinte et si oui pourquoi ? L'est-elle aussi dans les pays industrialisés ?

Dans les pays en voie de développement, l'hépatite aiguë E est très souvent symptomatique chez la femme enceinte, particulièrement aux 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres. L'évolution vers une hépatite fulminante est fréquente conduisant au décès

dans 15 à 25 % des cas. L'hépatite aiguë E augmente également le risque de fausse-couche, de prématurité et de mortalité. Il y a un risque de transmission materno-fœtale pouvant entraîner chez le nouveau-né une hépatite anictérique ou ictérique, une hypoglycémie voire le décès. Ce mauvais pronostic ne s'explique pas uniquement par l'absence de structure de soins ou par le terrain dénutri ou débilité des patientes mais pourrait être propre au VHE. En effet, une étude réalisée à New Delhi chez 220 patientes consécutives enceintes avec une hépatite ictérique virale a montré que : 1) le VHE est la cause dans 60 % des cas, 2) le VHE multiplie par 2,7 le risque d'hépatite fulminante par rapport aux autres virus, 3) le VHE multiplie par 6 le risque de décès.

Des études ont suggéré que l'évolution sévère pouvait être due aux modifications hormonales et immunologiques de la grossesse chez des patientes avec une altération de la réponse immunitaire lymphocytaire, une diminution de l'expression des récepteurs à la progestérone et une charge virale plus élevée en cas d'hépatite fulminante [11]. La virulence de la souche virale VHE1 et le terrain génétique pourraient également jouer un rôle. En effet, les hépatites graves sont fréquentes en cours de grossesse presque exclusivement dans certaines régions comme le Nord de l'Inde, le Pakistan et le Bangladesh où la souche virale VHE1 est endémique [12].

L'hépatite fulminante au cours de la grossesse est exceptionnelle dans les pays industrialisés. Seulement trois cas d'infection autochtone par VHE3 chez la femme enceinte ont été publiés en Allemagne et en France [13]. Ces cas étaient d'évolution simple pour la mère et pour le nouveau-né.

Globalement, on peut probablement conclure que seule l'infection par VHE1 dans certaines zones d'endémie est grave chez la femme enceinte et le nouveau-né.

**Liens d'intérêts :** l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article. ■

#### Références

1. Mansuy JM, Gallian P, Dimeglio C, et al. A nationwide survey of hepatitis E viral infection in French blood donors. *Hepatology* 2016 ; 63 : 1145-54.
2. Gallian P, Lhomme S, Piquet Y, et al. Hepatitis E virus infections in blood donors, France. *Emerg Infect Dis* 2014 ; 20 : 1914-7.
3. Hewitt PE, Ijaz S, Brailsford SR, et al. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet* 2014 ; 384 : 1766-73.
4. Blasco-Perrin H, Madden RG, Stanley A, et al. Hepatitis E virus in patients with decompensated chronic liver disease: a prospective UK/French study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015 ; 42 : 574-81.
5. Péron JM, Bureau C, Poirson H, et al. Fulminant liver failure from acute autochthonous hepatitis E in France : description of seven patients with acute hepatitis E and encephalopathy. *J Viral Hepat* 2007 ; 14 : 298-303.
6. Perrin HB, Cintas P, Abravanel F, et al. Neurologic Disorders in Immunocompetent Patients with Autochthonous Acute Hepatitis. *Emerg Infect Dis* 2015 ; 21 : 1928-34.



**7.** Dalton HR, Kamar N, van Eijk JJ, Mclean BN, Cintas P, Bendall RP, Jacobs BC. Hepatitis E virus and neurological injury. *Nat Rev Neurol* 2016 ; 12 : 77-85.

**8.** Dalton HR, van Eijk JJ, Cintas P, et al. Hepatitis E virus infection and acute non-traumatic neurological injury: a prospective multicentre study. *J Hepatol* 2017 ; 67 : 925-32.

**9.** Péron JM, Abravanel F, Guillaume M, et al. Treatment of autochthonous acute hepatitis e with short term ribavirin: a multicenter retrospective study. *Liver Int* 2016 ; 36 : 328-33.

**10.** Kamar N, Izopet J, Tripon S, et al. Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection in transplant recipients. *N Engl J Med* 2014 ; 370 : 1111-20.

**11.** Navaneethan U, Al Mohajer M, Shata MT. Hepatitis E and pregnancy: understanding the pathogenesis. *Liver Int* 2008 ; 28 : 1190-9.

**12.** Labrique AB, Sikder SS, Krain LJ, et al. Hepatitis E, a vaccine-preventable cause of maternal deaths. *Emerg Infect Dis* 2012 ; 18 :1401-4.

**13.** Anty R, Ollier L, Peron JM, et al. First case report of an acute genotype 3 hepatitis E infected pregnant woman living in South-Eastern France. *J Clin Virol* 2012 ; 54 : 76-8.

## Post-test QCM

### 1 Quelles sont les propositions exactes concernant le VHE ?

- a. L'hépatite E est la première cause d'hépatite virale dans le monde ☒
- b. Le VHE est un virus à ARN non enveloppé ☒
- c. Le VHE appartient à la famille des *herpesviridae* ☐
- d. On connaît 4 génotypes différents du VHE ☒
- e. Le VHE a certainement une action cytopathogène directe sur les hépatocytes ☐

#### Bonnes réponses :

**a, b, d.** Avec un tiers de la population mondiale infectée, le VHE est la première cause d'hépatite dans le monde. Il s'agit d'un virus à ARN enveloppé appartenant au nouveau genre *Hepevirus* classé dans la famille des *Hepeviridae*. Il existe 4 génotypes du VHE : les génotypes 1 et 2 se rencontrent dans les pays en voie de développement et les génotypes 3 et 4 dans les pays industrialisés. La cytolysse hépatique traduirait la réponse immunitaire cytotoxique de l'hôte et non un effet direct viral.

### 2 Quelles sont les propositions exactes concernant le VHE ?

- a. La contamination fécale de l'eau par VHE est responsable des grandes épidémies ☒
- b. Le VHE génotype 3 est responsable de grandes épidémies en Asie ☐
- c. Des hépatites sporadiques peuvent survenir après consommation de viande mal cuite ☒
- d. Il n'existe pas de transmission du VHE par voie sanguine ☐
- e. Le VHE génotype 3 est le génotype le plus fréquent en France ☒

#### Bonnes réponses :

**a, c, e.** Dans les zones d'endémie, la transmission du VHE se fait principalement par voie orofécale. Il est essentiel-

lement véhiculé par l'eau, dont la contamination fécale est presque toujours à l'origine des épidémies. Les génotypes 1 et 2 sont responsables des grandes épidémies. En France, des cas d'hépatite E génotype 3 ont été mis en évidence après ingestion de viande de porc, en particulier des saucisses de foie de porc. Quelques cas de transmission après transfusion ont été décrits en France.

### 3 Quelles sont les propositions exactes concernant le VHE ?

- a. En France, la prévalence des anticorps anti-VHE est d'environ 22 % chez les donneurs de sang ☒
- b. En France, il existe un gradient nord-sud avec une prévalence plus élevée dans le Midi-Pyrénées ☒
- c. L'hépatite aiguë E au cours de la grossesse peut être grave, quel que soit le génotype ☐
- d. En Inde, l'hépatite aiguë E au cours de la grossesse peut entraîner environ 20 % de décès ☒
- e. Le traitement de l'hépatite E grave en cours de grossesse repose sur la ribavirine ☐

#### Bonnes réponses :

**a, b, d.** La prévalence des IgG anti-VHE chez les donneurs de sang en France est de 22,4 %. Ce taux atteint plus de 40 % dans le Midi-Pyrénées. Plus de la moitié des cas d'hépatites VHE+ ont été identifiés dans le Sud. En zone d'endémie (génotype 1 et 2), la mortalité atteint 20 % chez la femme enceinte pour des raisons encore largement inexplicées. Il est probable que VHE3 n'entraîne pas de forme sévère chez la femme enceinte. La ribavirine est hautement tératogène.

### 4 Quelles sont les propositions exactes concernant les manifestations extra-hépatiques du VHE ?

- a. L'infection par le VHE peut être responsable de manifestations neurologiques dans environ 50 % des cas d'hépatite aiguë ☐

- |   |   |
|---|---|
| b. Le lien entre VHE et syndrome de Parsonage-Turner est bien établi <input checked="" type="checkbox"/>                          | b. Elle est en général définie par la persistance de l'ARN VHE au-delà de 6 mois <input checked="" type="checkbox"/>                            |
| c. L'ictère est peu fréquent dans les syndromes de Parsonage-Turner VHE+ <input checked="" type="checkbox"/>                      | c. Son diagnostic repose toujours sur la persistance des anticorps anti-VHE <input type="checkbox"/>  |
| d. La sémiologie neurologique du syndrome de Parsonage-Turner est comparable entre patients VHE+ et VHE- <input type="checkbox"/> | d. Elle peut être responsable de cirrhose chez les patients greffés <input checked="" type="checkbox"/>   |
| e. Le traitement par ribavirine permet une résolution plus rapide du syndrome de Parsonage-Turner <input type="checkbox"/>        | e. Le risque de passage à la chronicité de l'infection par VHE est d'environ 60 % chez les patients greffés <input checked="" type="checkbox"/> |

### Bonnes réponses :

**b, c.** On trouve des signes neurologiques dans 5 à 10 % des cas hépatites E. Les principales maladies neurologiques associées au VHE sont le syndrome de Parsonage-Turner (SPT, plexo-radculite brachiale). En cas d'atteinte neurologique, la grande majorité des patients sont anictériques. Les SPT VHE+ sont le plus souvent bilatéraux par rapport aux SPT VHE-. La ribavirine ne semble pas avoir d'effet sur l'évolution de la neuropathie.

### 5 Quelles sont les propositions exactes concernant l'hépatite aiguë E dans les pays industrialisés ?

- |   |
|---|
| a. L'élévation des ALAT est souvent > 1 000 UI/L <input checked="" type="checkbox"/>                                    |
| b. L'ictère est observé dans plus de 50 % des cas <input checked="" type="checkbox"/>                                   |
| c. La fièvre s'observe dans près de 50 % des cas et peut être élevée <input checked="" type="checkbox"/>                |
| d. Les myalgies existent dans environ 50 % des cas <input checked="" type="checkbox"/>                                  |
| e. Le risque de décès est de 70 % chez les patients développant une encéphalopathie <input checked="" type="checkbox"/> |

### Bonnes réponses :

**a, b, c, d, e.** Les principaux signes cliniques sont l'ictère (56 %), l'asthénie (84 %), les myalgies (53 %), la fièvre (49 %), l'anorexie (40 %) et les douleurs abdominales (34 %). Le taux de mortalité chez les patients qui développent une encéphalopathie peut atteindre alors les 70 %.

### 6 Quelles sont les propositions exactes concernant l'hépatite chronique E ?

- |   |
|---|
| a. Elle n'est pas rare chez le sujet immunocompétent <input type="checkbox"/> |
|---|

### Bonnes réponses :

**b, d, e.** Il existe des formes prolongées ou chroniques uniquement chez des patients immunodéprimés. L'infection chronique doit être suspectée en cas de virémie persistante au-delà de 6 mois (3 mois pour certaines équipes). Chez les patients transplantés avec hépatite chronique E, l'ARN VHE est détectable dans 100 % des cas testés, l'IgM VHE est positif dans 32 % des cas et l'IgG VHE dans 63 % des cas. En l'absence de traitement ou de réponse virologique, 14 % des patients greffés VHE+ évoluent vers la cirrhose. Après une hépatite aiguë E, le risque d'infection chronique est de 60 % chez les patients greffés.

### 7 Quelles sont les propositions exactes concernant le traitement de l'hépatite chronique E ?

- |   |
|---|
| a. Il repose en général sur 3 mois de ribavirine <input checked="" type="checkbox"/>  |
| b. Le taux de réponse virologique soutenue est proche de 100 % <input type="checkbox"/>                                       |
| c. En cas de rechute, un nouveau traitement par ribavirine pendant 6 mois peut être tenté <input checked="" type="checkbox"/> |
| d. Le peginterféron associé ou non à la ribavirine peut être efficace <input checked="" type="checkbox"/>                     |
| e. Le sofosbuvir semble être une voie prometteuse dans le traitement de l'hépatite chronique E <input type="checkbox"/>       |

### Bonnes réponses :

**a, c, d.** La durée standard du traitement par ribavirine est en général de 3 mois. Le taux de réponse virologique soutenu varie de 67 à 87 %. En cas de rechute, il est recommandé de retraiter par ribavirine pendant 6 mois. Le peginterféron est également efficace. Le sofosbuvir n'a pas prouvé son efficacité *in vivo*.

### 8 Quelles sont les propositions exactes concernant la rougeole ?

- a. Il existe une recrudescence de la rougeole en France ☒
- b. La cytolysé hépatique est très fréquente pouvant atteindre jusqu'à 70 % des cas chez l'adulte ☒
- c. L'hépatite due à la rougeole est souvent très grave nécessitant l'hospitalisation en soin intensif ☐
- d. L'hépatite due à la rougeole peut être grave chez la femme enceinte ☒
- e. Les formes graves peuvent être traitées par aciclovir ☐

#### Bonnes réponses :

**a, b, d.** En raison d'une vaccination souvent incomplète, l'InVS a enregistré, entre 2008 et 2013, plus de 23 300 cas de rougeole sur le territoire, dont 15 000 en 2011. Des réactions hépatiques sont très fréquemment notées chez l'adulte (jusqu'à 70 %) avec élévation isolée des transaminases. L'hépatite est en général peu grave sauf chez la femme enceinte. L'hospitalisation est fréquente non pas à cause de l'hépatite mais en raison d'une mauvaise tolérance des symptômes chez l'adulte. Il n'y a pas de traitement spécifique de la rougeole.

### 9 Quelles sont les propositions exactes concernant le cytomégalo virus ?

- a. La séroprévalence du CMV dans le monde est de 50 % ☐
- b. La primo-infection à CMV peut entraîner parfois une hépatite aiguë le plus souvent anictérique ☒
- c. L'hépatite à CMV peut être grave chez le nouveau-né et les immunodéprimés ☒
- d. La fréquence de l'hépatite à CMV chez le patient transplanté d'organe est indépendante du statut CMV du donneur et du receveur ☐
- e. La prévention de l'infection à CMV chez les greffés repose sur le ganciclovir ou le valganciclovir ☒

#### Bonnes réponses :

**b, c, e.** La séroprévalence chez les adultes dans les pays industrialisés est d'environ 50 % mais dans les pays en

voie de développement, elle peut atteindre 90 %. Dans certains cas, la primo-infection peut se traduire par une hépatite aiguë, le plus souvent anictérique. Chez les patients immunodéprimés ou transplantés et les nouveau-nés, l'infection à CMV est plus fréquente et volontiers plus sévère. Une étude chez les transplantés hépatiques a montré que l'hépatite à CMV était observée dans 2 % des cas et plus fréquemment chez les sujets CMV négatifs avant la transplantation. En cas de greffe d'organe, un traitement prophylactique par valganciclovir ou ganciclovir pendant 6 mois est recommandé si le donneur est CMV+ (D+) et le receveur CMV- (R-).

### 10 Quelles sont les propositions exactes concernant l'hépatite à herpes simplex virus (HSV) ?

- a. Elle se caractérise par une cytolysé élevée, une fièvre > 38 °C, une hépatomégalie ☒
- b. L'ictère est souvent absent ☒
- c. Elle peut être grave chez la femme enceinte et l'immunodéprimé ☒
- d. Sans traitement, la mortalité des formes sévères peut atteindre 80 % ☒
- e. En cas d'hépatite sévère un traitement par aciclovir doit être débuté avant toute confirmation biologique ☒

#### Bonnes réponses :

**a, b, c, d, e.** Son tableau clinique est celui d'une hépatite aiguë avec hépatomégalie et fièvre inaugurale supérieure à 38 °C. Les transaminases sont communément supérieures à 50 voire 100 N alors que l'ictère est souvent absent ou minime. L'infection à HSV peut être grave chez l'immunodéprimé et la femme enceinte avec atteinte possible de l'œsophage, du poumon et du foie. Dans les formes sévères d'hépatites herpétiques, la mortalité peut atteindre 80 % sans traitement par l'aciclovir. Ce traitement doit être débuté avant toute confirmation biologique.

### 11 Quelles sont les propositions exactes concernant les virus exotiques ?

- a. L'élévation des transaminases est quasi constante au cours de la dengue ☒
- b. En cas de fièvre jaune, le risque de décès est important en cas d'atteinte hépatique ☒

- c. En cas de fièvre hémorragique Crimée-Congo, l'élévation des transaminases a une valeur pronostique péjorative ☒
- d. La fièvre à Chikungunya n'entraîne jamais d'hépatite fulminante ☐
- e. Lors de la fièvre à Chikungunya, les formes sévères d'hépatites sont plus fréquentes en cas de consommation excessive d'alcool ☒

### Bonnes réponses :

**a, b, c, e.** L'élévation des transaminases est quasi constante au cours de la dengue. En cas de fièvre jaune, le foie peut être atteint lors de la 2<sup>e</sup> phase toxique ; le risque de décès dans ce cas est important. En cas de fièvre hémorragique Crimée-Congo, l'élévation des transaminases a une valeur pronostique péjorative. Les hépatites aiguës graves ou fulminantes liées au Chikungunya surviennent préférentiellement chez des éthyliques. ☒



# Cancer du bas rectum : une place pour la résection localisée après radiochimiothérapie ?

*Low rectal cancer: Is there a place for localised surgery after radiochemotherapy?*

**Julie Sigrand**

Hôpital la Timone, service d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive, Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille, Aix-Marseille Université, 13005 Marseille, France

e-mail : <julie.sigrand@ap-hm.fr>

## Référence

Rullier E, Rouanet P, Tuech JJ, et al. Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR 2): a prospective, randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2017 ; 390 (10093) : 469-79.

## Quels arguments pour une résection localisée dans le cancer du rectum ?

En dehors du cas particulier des lésions très localisées (< 3 cm) n'envahissant que le tiers supérieur de la sous-muqueuse (T1 sm1) sans envahissement ganglionnaire (N0) ou critères histologiques de mauvais pronostic, le traitement de référence du cancer du rectum est la chirurgie rectale avec résection du mésorectum ou « total mesorectum excision » (TME) [1].

Cependant, la chirurgie n'est pas dénuée de complications avec 2 % de décès peropératoires [2], 30 % de morbidité postopératoire et des séquelles fonctionnelles handicapantes chez plus d'un tiers des patients [2]. Après radiochimiothérapie néoadjuvante, on observe 14 % de réponse histologique complète (ypT0N0) [3] avec un risque d'envahissement ganglionnaire évalué à 7 %. Plusieurs travaux avaient déjà soulevé la question d'une chirurgie mini-invasive épargnant le réservoir rectal ou d'une simple surveillance [4] chez les patients ayant une réponse complète après traitement néoadjuvant.

Dans la littérature, la résection locale du résidu tumoral chez les patients bons répondeurs à un traitement néoadjuvant semble faisable avec

des taux de récurrences locales de 0 à 2 % pour les patients ayant une bonne réponse histologique (ypT0 et ypT1) [5]. J. Garcia-Aguilar et al. ont mené un essai de phase II multicentrique qui montrait qu'après radiochimiothérapie néoadjuvante, chez des patients avec des tumeurs localisées du rectum (T2N0), 49 % avaient une stérilisation de la pièce tumorale. Dans ce travail, on observait 4 % de récurrence locale à trois ans traités secondairement, par chirurgie avec TME, 88 % de survie à trois ans et 16 % de complications postopératoires [6]. Bien que prometteur, l'ensemble de ces résultats ne permet pas à ce jour de proposer à nos patients ce type de prise en charge.

L'objectif de l'essai français de phase III randomisé, mené par le Groupe de Recherche Chirurgicale sur le Cancer du rectum (GRECCAR), était de montrer la supériorité d'une résection locale par rapport à la chirurgie rectale avec TME, chez des patients traités pour un cancer du bas rectum de stade I à III (T2-T3 ; N0-N1) bons répondeurs à la radiochimiothérapie néoadjuvante.

“ L'objectif de cet essai de phase III randomisé multicentrique français mené par le Groupe de Recherche Chirurgicale sur le Cancer

Pour citer cet article : Sigrand J. Cancer du bas rectum : une place pour la résection localisée après radiochimiothérapie ? *Hépatogastro* 2018 ; 25 : 86-94. doi : 10.1684/hpg.2017.1563

doi: 10.1684/hpg.2017.1563

**du rectum (GRECCAR) était de montrer la supériorité d'une résection locale par rapport à la chirurgie rectale avec résection totale du mésorectum, chez des patients traités pour un cancer du bas rectum de stade I à III (T2-T3 ; N0-N1) bons répondeurs à la radiochimiothérapie néoadjuvante** ”

résonnance magnétique (IRM) pelvienne et scanner thoraco-abdomino-pelvien.

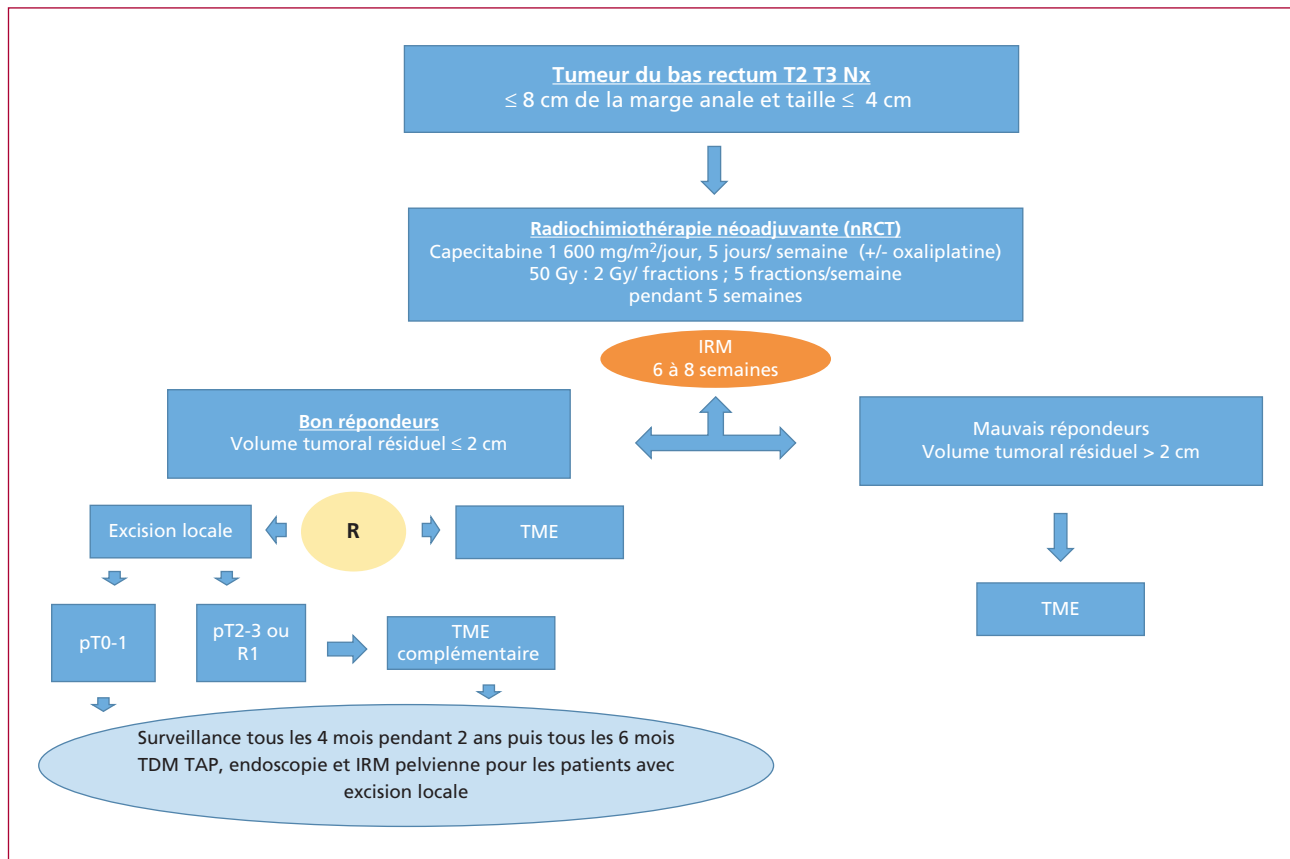
” **Seuls les patients atteints d'une tumeur du bas rectum ( $\leq 8$  cm de la marge anale), de 4 cm de plus grand diamètre, sans atteinte sphinctérienne, classée cliniquement T2 ou T3, ayant moins de 3 adénopathies ( $\leq 8$  mm) et non métastatiques étaient inclus** ”

## Schéma de l'essai

Il s'agissait d'un essai de phase III randomisé, ouvert, multicentrique français. Seuls les patients atteints d'une tumeur du bas rectum ( $\leq 8$  cm de la marge anale), moins de 4 cm de plus grand diamètre, sans atteinte sphinctérienne, classée T2 ou T3 cliniquement, ayant moins de 3 adénopathies ( $\leq 8$  mm) et non métastatiques, étaient inclus.

Le « *staging* » tumoral était fait par coloscopie avec biopsie, échoendoscopie rectale, imagerie par

Les bons répondeurs étaient définis par un volume résiduel tumoral  $\leq 2$  cm, sans infiltration de la musculaire, sur une IRM réalisée 6 à 8 semaines après la fin du traitement. Seuls les bons répondeurs étaient ensuite randomisés entre chirurgie conservatrice et chirurgie avec TME. Le délai entre la fin de la radiothérapie et la chirurgie était de 8 semaines. Après résection locale, les patients avec une bonne réponse histologique (ypT0 ou ypT1) étaient surveillés ; les autres bénéficiaient d'une chirurgie de rattrapage avec TME dans les 4 semaines suivant la résection locale (*figure 1*).



**Figure 1.** Schéma de l'étude « GRECCAR 2 ». nRCT : radiochimiothérapie néoadjuvante. TME : chirurgie rectale avec résection du mésorectum.

Le traitement préopératoire reposait sur l'association d'une radiothérapie 3 dimensions conformationnelle de 50 Gy (2 Gy/fractions ; 5 fractions/semaines pendant 5 semaines) et d'une chimiothérapie concomitante par capécitabine (1 600 mg/m<sup>2</sup>/jour, 5 jours/semaines) et oxaliplatine (50 mg/m<sup>2</sup>/semaines). En 2009, suite aux résultats de l'essai de phase III, la prescription d'oxaliplatine a été arrêtée [5].

La chirurgie conservatrice consistait en la résection de toute la paroi rectale avec des marges de 1 cm. Le repérage du résidu tumoral était visuel : ulcérations résiduelles, muqueuse anormale, télangiectasie ou cicatrice superficielle.

La réponse complète histologique (ypT0) était définie à partir de la 7<sup>e</sup> classification UICC/TNM, à savoir l'absence complète de cellules cancéreuses sur la pièce de résection. Les auteurs ont choisi un critère de jugement principal composite incluant le décès, la récurrence locale ou à distance, la morbidité chirurgicale (grade III et IV selon la classification de Dindo) et les complications sévères à deux ans : colostomie définitive, incontinence anale (score de Wexner > 10) et impuissance (questionnaire de qualité de vie QLQ C30-CR38).

**Le critère de jugement principal était composite incluant le décès, la récurrence locale ou à distance, la morbidité chirurgicale (grade III et IV selon la classification de Dindo) et les complications sévères à 2 ans : colostomie définitive, incontinence anale et impuissance**

Les critères de jugement secondaires étaient plus classiques : récurrence locale, récurrence métastatique, survie globale et survie sans maladie à trois ans, réponse clinique et histologique.

L'hypothèse statistique émise par le GRECCAR était la baisse de chaque événement inclus dans le critère de jugement principal composite en faveur de la résection locale, à savoir : aucun décès peropératoire contre 2 % pour la chirurgie avec TME, une morbidité de 5 % contre 20 %, 5 % des complications sévères contre 25 à 50 %. Le taux de récurrence locale et de récurrence métastatique attendu était de 5 et 10 % et devait être identique dans les deux groupes.

Pour valider la supériorité de la chirurgie conservatrice, on acceptait 25 % d'événements dans le bras chirurgie locale et 60 % dans le bras chirurgie avec TME.

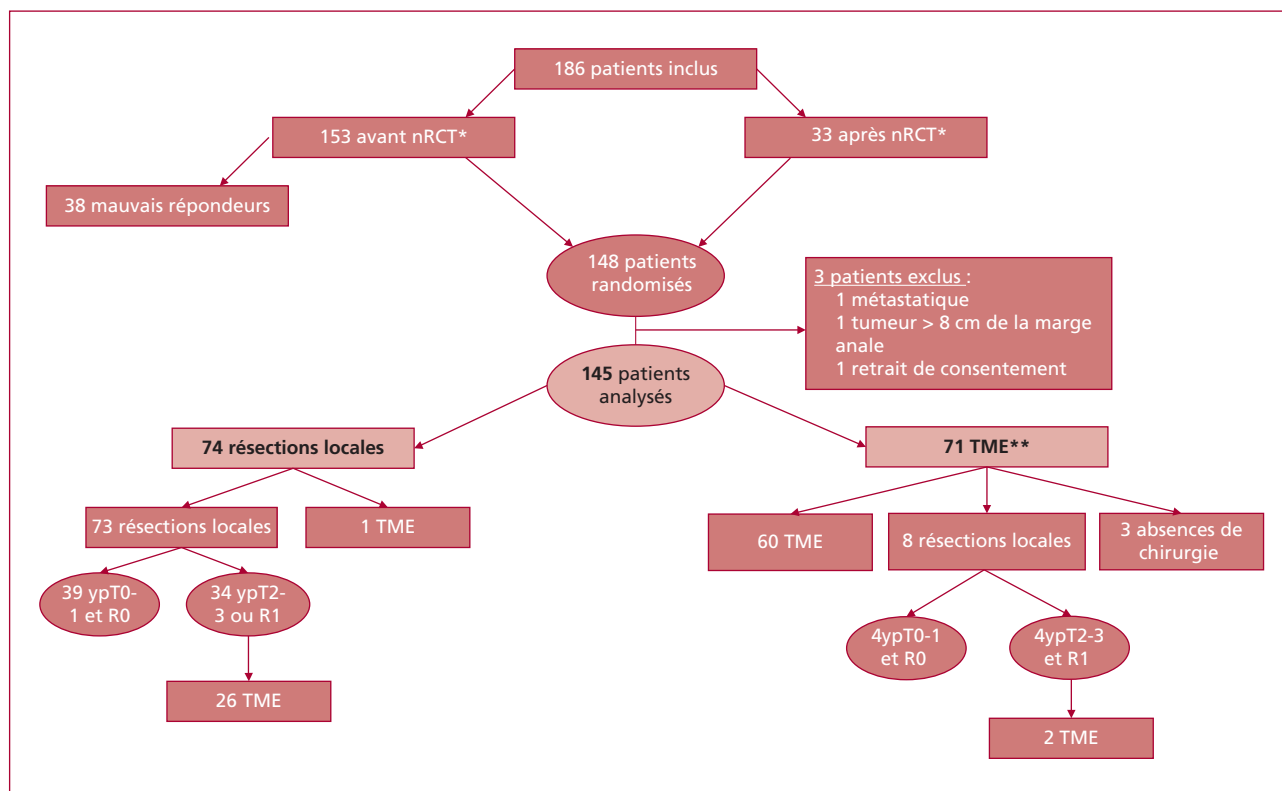


Figure 2. « Flow chart ». \*nRCT : radiochimiothérapie néoadjuvante. \*\*TME : chirurgie rectale avec résection du mésorectum.

“ Pour valider la supériorité de la chirurgie conservatrice, l'hypothèse statistique de départ était d'accepter 25 % d'événements dans le bras chirurgie locale et 60 % dans le bras chirurgie avec résection totale du mésorectum ”

## Les résultats

De mars 2007 à septembre 2012, 186 patients ont été inclus : 153 avant et 33 après radiochimiothérapie

néoadjuvante. Cent quinze des 153 (75 %) patients inclus avant radiochimiothérapie avaient une bonne réponse clinique.

Cent-quarante-huit patients ont été randomisés entre chirurgie conservatrice et TME et 145 patients ont été analysés. Soixante-quatorze patients ont été assignés dans le bras résection locale et 71 dans le bras chirurgie radicale en analyse en intention de traité (ITT), et respectivement 81 et 61 en analyse per-protocole (*figure 2*). Les caractéristiques des patients sont résumées dans le *tableau 1*. Aucun décès toxique post-radiochimiothérapie

**Tableau 1. Caractéristiques des patients en « intention de traiter ».**

	Résection locale (N = 74)	Résection totale du mésorectum (N = 71)
Âge (années)*	61 (35-84 ; 55-71)	64 (40-88 ; 53-72)
Sexe :		
Homme	50 (68 %)	43 (61 %)
Femme	24 (32 %)	28 (39 %)
« ECOG performance status »		
0	68 (92 %)	68 (96 %)
1 ou 2	6 (8 %)	3 (4 %)
Distance de la marge anale (cm)	4,0 (2,5-8,0 ; 3,0-6,0)	4,0 (2,5-7,0 ; 3,0-5,0)
Distance du canal anal (cm)	1,5 (0,0-5,0 ; 1,0-3,0)	1,0 (0,0-4,5 ; 1,0-2,0)
Taille de la tumeur (cm)	3,0 (1-3-4, 0 ; 3, 0-4, 0)	30 (2,0-4, 0 ; 3, 0-4, 0)
Localisation de la tumeur :		
Antérieure	23 (31 %)	22 (31 %)
Postérieure	34 (46 %)	31 (44 %)
Latérale	17 (23 %)	18 (25 %)
Stade tumoral :		
T2	41 (55 %)	36 (51 %)
T3	33 (45 %)	35 (49 %)
Stade ganglionnaire :		
N0	42 (57 %)	48 (68 %)
N1	32 (43 %)	23 (32 %)
Chirurgie réalisée :		
Résection locale	47 (64 %)	6 (8 %)
Résection locale + chirurgie avec résection du mésorectum complémentaire*	26 (35 %)	2 (3 %)
Chirurgie avec résection du mésorectum	1 (1 %)	60 (85 %)
Absence de chirurgie	0	3 (4 %)

Les données sont exprimées en nombre (%) ou en médiane (écart ; intervalle de confiance) ; \*Cinq amputations abdomino-périnéales, toutes dans le bras résection locale.

néoadjuvante n'a été recensé. Dix pour cent (15/145) des patients ont présenté des toxicités de grade 3. Le délai médian entre radiochimiothérapie néoadjuvante et chirurgie était de 60 jours et celui entre excision locale et chirurgie de rattrapage était de 28 jours.

En ITT, 74 des 74 (100 %) patients ayant bénéficié d'une résection locale et 67 des 71 (94 %) patients ayant eu une chirurgie radicale avaient une résection R0 ( $p = 0,055$ ) : 57 (40 %) étaient ypT0, 29 (20 %) ypT1, 44 (31 %) ypT2 et 12 (9 %) ypT3.

Quatre-vingt-six patients (61 %) avaient une bonne réponse histologique : les patients ayant une tumeur classée cliniquement T2 (cT2) avaient une meilleure réponse histologique que les patients cT3 (52 versus 34 ;  $p = 0,026$ ).

En ITT, après un suivi de 2 ans il n'y avait pas de différence significative entre les deux bras de chirurgie sur le critère de jugement principal composite (*tableau 2*) : 41 des 73 (56 %) patients traités par résection locale et 33 des 69 (48 %) ayant eu une TME avaient  $\geq 1$  évènement du critère de jugement principale composite (OR = 1,33 ; IC95 [0,62-2,86] ;  $p = 0,43$ ), il n'y avait pas non plus de différence en terme de survie sans récidive et de survie globale à 3 ans (*figure 3*).

oncologique des patients évalués sur la récidive locale, la récidive métastatique, la survie sans maladie et la survie globale en ITT comme en per-protocole (*tableau 3*). Le temps médian de récidive locale était de 8,5 mois.

**“ Il n'y avait aucune différence significative sur le devenir oncologique des patients à 3 ans ”**

## Proctomie et résection du mésorectum pour tous les patients ?

La question d'une résection rectale localisée chez les bons répondeurs à une radiochimiothérapie néoadjuvante est assez récente, introduite en 2004 par Habr-Gama A et al. [4]. Bien que l'essai du GRECCAR dont l'objectif était de montrer la supériorité d'une résection locale en termes de morbi-mortalité et de résultats oncologiques soit négatif, nous ne pouvons pas à l'heure actuelle clore le chapitre sur la question de sa place par rapport à une proctomie avec résection du mésorectum.

**“ Il n'y avait pas de différence significative entre les deux bras de chirurgie sur le critère de jugement principal composite, la survie sans récidive et la survie globale à 3 ans ”**

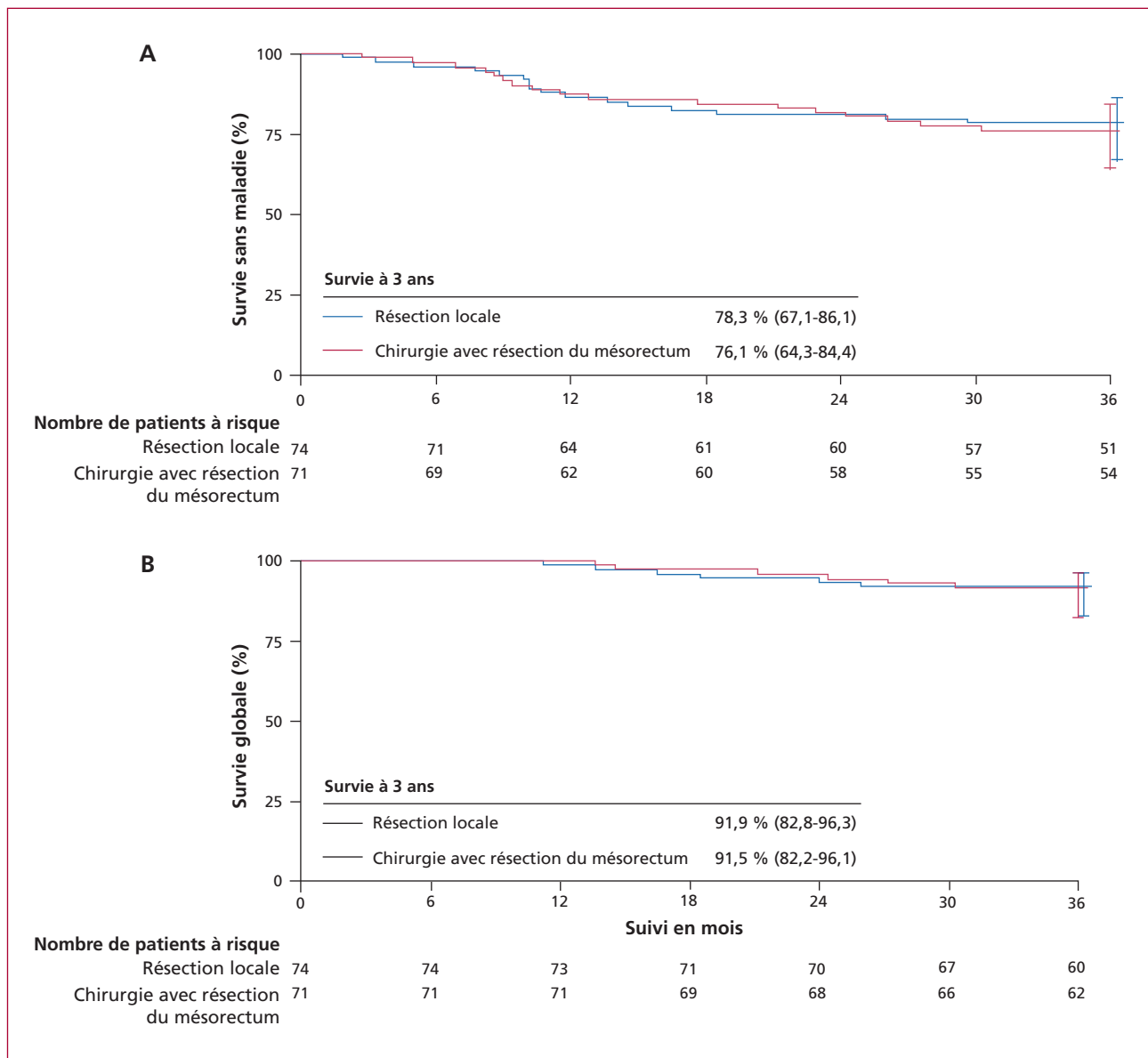
Le suivi médian était de 36 mois. Il n'y avait aucune différence significative, à trois ans, sur le devenir

**“ Bien que l'essai du GRECCAR dont l'objectif était de montrer la supériorité d'une résection locale en termes de morbi-mortalité et de résultats oncologiques soit négatif, nous ne pouvons pas à l'heure actuelle clore le chapitre sur la question de sa place par rapport à une proctomie avec résection du mésorectum ”**

**Tableau 2. Détail des résultats sur le critère de jugement principal composite dans la population en intention de traité à deux ans.**

Résection locale (N = 74) Chirurgie avec résection du mésorectum (N = 71) Odds ratio (IC 95 %) p				
Critère de jugement principal composite : décès, récidive tumorale, morbidité et effets secondaires à 2 ans				
Un ou plus évènements	41/73 (56 %)	33/69 (48 %)	1,33 (0,66-2,86)	0,43
Détails du critère composite				
Décès	1/74 (5 %)	4/71 (6 %)	0,98 (0,18-5,24)	0,98
Récidive tumorale	11/71 (16 %)	14/70 (20 %)	0,81 (0,32-2,03)	0,63
Morbidité majeure	17/70 (24 %)	15/69 (22 %)	1,18 (0,51-2,72)	0,68
Effets secondaires	24/69 (35 %)	19/65 (29 %)	1,29 (0,53-3,14)	0,54
Colostomie	9/70 (13 %)	5/68 (7 %)	1,76 (0,61-5,02)	0,27
Incontinence aux selles	3/62 (5 %)	9/65 (14 %)	0,60 (0,20-1,82)	0,34
Dysfonction sexuelle	17/73 (23 %)	12/67 (18 %)	1,10 (0,46-2,64)	0,81





**Figure 3.** Courbes de survie selon la méthode de Kaplan-Meier représentant, la survie sans maladie (A) et la survie globale (B) chez les patients opérés par TME ou par résection locale.

On peut raisonnablement émettre quelques réserves quant à l'interprétation des résultats.

Dans un premier temps, on peut s'étonner des effectifs de cet essai, bien que les auteurs aient doublé le nombre d'inclusions par rapport à l'essai de phase II précédemment cité [6], on pouvait s'attendre à plus d'inclusions sur un travail de cet ampleur, même si la population visée ne représente que 20 % des patients atteints de cancer rectal au diagnostic.

Une partie des résultats peut s'expliquer par le fait que 35 % des patients traités par résection locale ont secondairement été opérés avec TME (26/73), ce qui augmente considérablement la morbi-mortalité du bras « résection locale ». Douze pour cent (9/71) des patients assignés à une chirurgie radicale n'ont pas eu de TME pouvant, à l'inverse, sous-estimer la morbi-mortalité dans ce groupe.

En parallèle, 13 pièces opératoires (39 %) post-TME sur 33 analysées étaient ypT0-1. L'évaluation de la réponse à

**Tableau 3. Devenir oncologique à trois ans.**

	Résection locale	Chirurgie avec résection du mésorectum	Hazard ratio (IC 95%)	p
Population en intention de traité	n = 74	n = 71	NA***	NA***
Récidive locale*	4 (5 %)	4 (6 %)	0,74 (0,18-3,07)	0,68
Récidive métastatique*	9 (12 %)	12 (17 %)	0,68 (0,25-1,82)	0,44
Récidive locale non contrôlée*	1 (1 %)	3 (4 %)	0,24 (0,02-2,30)	0,21
Survie sans maladie**	58 (78 %)	54 (76 %)	0,75 (0,35-1,60)	0,45
Survie globale**	68 (92 %)	65 (92 %)	1,06 (0,30-3,71)	0,92
Population en <i>per-protocole</i>	n = 81	n = 61	NA***	NA***
Récidive locale*	5 (6 %)	2 (3 %)	1,58 (0,25-9,77)	0,63
Récidive métastatique*	12 (15 %)	8 (13 %)	0,68 (0,24-1,93)	0,47
Récidive locale non contrôlée*	1 (1 %)	2 (3 %)	0,34 (0,03-4,44)	0,41
Survie sans maladie**	61 (75 %)	50 (82 %)	0,92 (0,40-2,12)	0,84
Survie globale**	72 (89 %)	58 (95 %)	1,82 (0,46-7,26)	0,40

\*Le nombre absolu correspond à la présence de l'évènement à 3 ans.

\*\*Le nombre absolu correspond à l'absence de l'évènement à 3 ans.

\*\*\*NA : "Not available", non calculable.

la radiochimiothérapie néoadjuvante a été réalisée par IRM pelvienne uniquement, pouvant expliquer les difficultés à classer les patients en répondeurs ou non répondeurs.

En effet, l'IRM pelvienne haute résolution est actuellement la technique la plus fiable pour la mesure de la marge circonférentielle radiaire et la visualisation du fascia recti. L'IRM est donc indispensable dans le bilan de cancer rectal en particulier sur les tumeurs T3, T4 mais sa place sur les petites tumeurs est plus discutée, l'échoendoscopie rectale ayant de très bons résultats [7]. D'autre part, les séquelles de radiothérapie comme la fibrose peuvent être d'interprétation délicate par le radiologue, des techniques d'imagerie incluant de la diffusion pourraient aider la classification de ces lésions prétraitées tout comme l'inclusion d'un examen endoscopique et échoendoscopique. En effet, la sensibilité et la spécificité de l'IRM pour prédire le taux de régression complète histologique après traitement néoadjuvant semblait être, dans un travail récemment publié, respectivement de 74,4 % (IC95 : 58,8-86,5) et 62,8 % (IC 95 : 54,5-70,6) [8]. On pourrait, aussi se poser la question de la place du TEP-scanner chez ces patients.

Un point important de ce travail est qu'après radiochimiothérapie néoadjuvante, 75 % des patients avaient une bonne réponse clinique associée pour 61 % à une bonne réponse histopathologique et corrélée à un très faible risque d'envahissement ganglionnaire (100 %) laissant une réelle place pour un traitement par résection locale. En effet, aucun patient

ypT0 ou ypT1 n'avait d'envahissement ganglionnaire sur la pièce opératoire.

Bien qu'il y ait un réel rationnel quant au fait de ne pas réaliser de proctectomie avec résection du mésorectum chez des patients avec un risque d'envahissement ganglionnaire faible à nul, des études sont encore nécessaires pour préciser la place d'une chirurgie localisée.

L'essai GRECCAR 12, dont les inclusions ne sont pas encore ouvertes, pourra peut-être nous éclairer. L'objectif de cet essai sera d'augmenter la préservation d'organe, par l'optimisation de la réponse tumorale. Les investigateurs ont prévu une intensification du traitement néoadjuvant par la prescription de quatre cures de mFolfirinox avant CAP 50 et une meilleure évaluation de la réponse au traitement néoadjuvant par IRM avec évaluation du grade de régression tumorale (ymrTRG). On distinguera ainsi les bons répondeurs (taille  $\leq 2$  cm et TRG1-3) et les mauvais répondeurs (taille  $> 2$  cm ou TRG 4-5). Les critères d'inclusion sont très proches de ceux utilisés dans l'essai GRECCAR 2. Il est prévu d'inclure 218 patients en 3 ans. La *figure 4* résume le protocole de l'essai GRECCAR 12 [9].

**“ Bien qu'il y ait un réel rationnel quant au fait de ne pas réaliser de proctectomie avec résection du mésorectum chez des patients avec un risque d'envahissement ganglionnaire faible à nul, des études sont encore nécessaires pour préciser la place d'une chirurgie localisée ”**

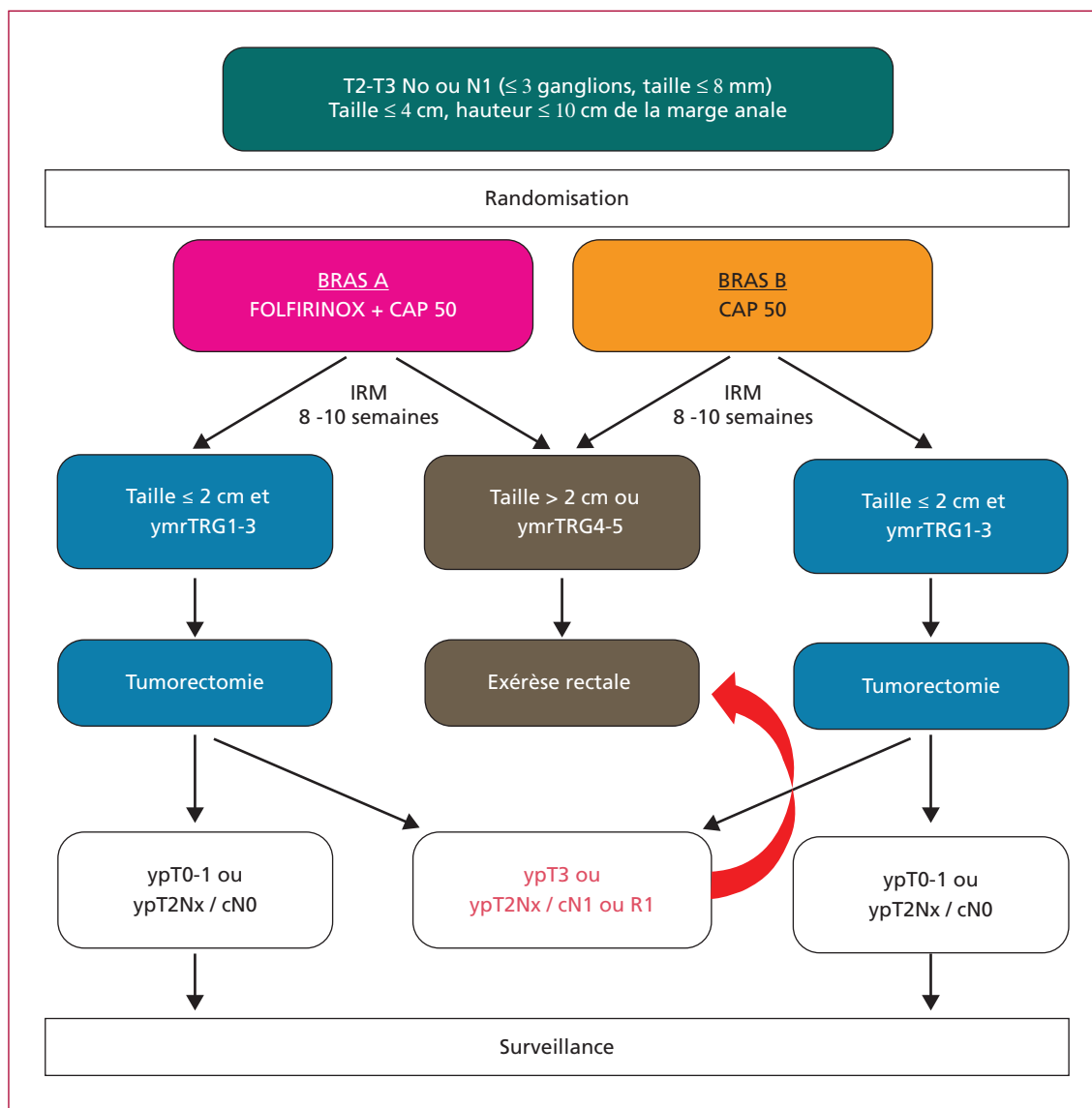


Figure 4. Schéma de l'essai GRECCAR 12, d'après E. Rullier, lettre de la FFCD, février 2016.

**Liens d'intérêts :** l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article. ■

### Références

1. Cancer du rectum | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cited 2017 Oct 6]. Available from : <http://www.snfge.org/content/cancer-du-rectum>.
2. Fazio VW, Zutshi M, Remzi FH, et al. A randomized multicenter trial to compare long-term functional outcome, quality of life, and complications

of surgical procedures for low rectal cancers. *Ann Surg* 2007 ; 246 : 48190.

3. Gérard J-P, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer : results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 1638-44.

4. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy : long-term results. *Ann Surg* 2004 ; 240 : 711-8.

5. Borschitz T, Wachtlin D, Möhler M, Schmidberger H, Junginger T. Neoadjuvant chemoradiation and local excision for T2-3 rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008 ; 15 : 712-20.

6. Garcia-Aguilar J, Renfro LA, Chow OS, *et al.* Organ preservation for clinical T2N0 distal rectal cancer using neoadjuvant chemoradiotherapy and local excision : Results of a multicenter phase 2 Study. *Lancet Oncol* 2015 ; 16 : 1537-46.

7. Hoeffel C, Marra MD, Azizi L, *et al.* digestif - Bilan pré opératoire des cancers du rectum en IRM pelvienne haute résolution avec antenne en réseau phasé. Datarevues02210363008712-C11821 [Internet]. 2008 Mar 19 [cited 2017 Oct 8]; Available from : <http://www.em-consulte.com/en/article/121908>.

8. Sclafani F, Brown G, Cunningham D, *et al.* Comparison between MRI and pathology in the assessment of tumour regression grade in rectal cancer. *Br J Cancer* [Internet]. 2017 Sep 21 [cited 2017 Oct 8]; Available from : <http://www.nature.com/gate2.inist.fr/bjc/journal/vaop/ncurrent/full/bjc2017320a.html?foxtrotcallback=true>.

9. FFCD - Fédération Francophone de Cancérologie Digestive [Internet]. [cited 2017 Oct 8]. Available from : <http://www.ffcd.fr/index.php/ffcd/lettre-ffcd>.

# Réactivation de l'infection par le virus de l'hépatite B par le traitement de l'hépatite C avec les nouveaux antiviraux directs

## *Hepatitis B reactivation in patients treated with oral hepatitis C antiviral agents*

Alexandre Pariente

40240 Mauvezin d'Armagnac

e-mail : <alex.pariente@free.fr>

### Références

Macera M, Stanzione M, Messina V, et al. Interferon-free regimens in hepatitis b surface antigen/anti-hepatitis c virus positive patients: the need to control hepatitis b virus replication to avoid hepatitis B virus reactivation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017 ; 15 : 1800-2.  
 Belperio PS, Shahoumian TA, Mole LA, Backus LI. Evaluation of hepatitis B reactivation among 62,920 veterans treated with oral hepatitis C antivirals. *Hepatology* 2017 ; 66 : 27-36.

### Introduction

Les virus de l'hépatite B (VHB) et C (VHC) partagent certains modes majeurs de transmission, et la co-infection B+C n'est donc pas étonnante. Cependant, la majorité des hépatites B évoluent favorablement, laissant seulement une trace sérologique (anticorps anti-HBc). La coexistence d'une infection chronique par les 2 virus est rare, touchant environ 5 % des malades atteints d'hépatite chronique C [1]. La co-infection B+C est associée à une maladie plus sévère. Bien que la possibilité d'une réactivation de l'hépatite B ait été rapportée sous traitement de l'hépatite C par l'interféron [2], c'est depuis l'introduction des nouveaux agents antiviraux directs (AAD) que les cas rapportés (isolés, ou de courtes séries) se sont multipliés. Une série italienne prospective, multicentrique, portant sur 29 malades co-infectés porteurs de l'AgHBs et une grosse étude rétrospective étasunienne provenant des hôpitaux d'anciens combattants sont l'objet de cette analyse.

### L'étude italienne

Sur une période d'un an à partir d'avril 2015, 29 malades atteints

d'hépatite chronique C et porteurs de l'AgHBs furent traités par AAD. Ils avaient 61 ans en moyenne, et 25 avaient une cirrhose (Child-Pugh A chez 23 et B chez 2) ; 6 étaient transplantés. Tous sauf un obtinrent une réponse virologique durable pour le VHC. Cinq malades eurent une réactivation B (augmentation de l'ADN-VHB de plus d'1 log UI/mL ou réapparition de l'ADN-VHB) ; tous furent alors traités par entecavir ou tenofovir (sauf 1 qui avait une virémie faible – 1 470 UI/mL – et une ALT normale, et qui évolua favorablement). Trois d'entre eux eurent une augmentation de l'ALAT (3,3 à 16 N) et une hyperbilirubinémie (34 à 140 µM), deux une décompensation qui nécessita une transplantation dans un cas, et régressa spontanément dans l'autre.

Aucune réactivation ne fut observée chez les 16 malades qui étaient sous analogue nucléos(t)idique avant le début du traitement antiviral C contre 5/13 de ceux qui ne recevaient pas de traitement antiviral B.

### L'étude étasunienne

Elle concernait les 62 290 anciens combattants ayant une hépatite chronique C traitée par AAD.

Pour citer cet article : Pariente A. Réactivation de l'infection par le virus de l'hépatite B par le traitement de l'hépatite C avec les nouveaux antiviraux directs. *Hépatol Gastro* 2018 ; 25 : 95-97. doi : 10.1684/hpg.2017.1553



Parmi eux 85 % avaient eu une recherche préalable d'AgHBs, présent chez 377 (0,7 %). Avant traitement par AAD, un dosage d'ADN-VHB ne fut fait que chez 84/377 (22 %) dont 30 (36 %) avaient une virémie détectable (médiane 2,3 log UI/mL). Une réactivation virologique (définie ici comme une augmentation d'au moins 1000 UI/mL de l'ADN-VHB ou sa réapparition) fut observée chez 8/84 (9,5 %). Trois eurent une augmentation de l'ALAT, forte chez un seul d'entre eux (1 540 UI/mL). Tous obtinrent une réponse virologique C durable.

Un seul cas fut observé chez un des dix malades qui recevaient un analogue avant le traitement de l'hépatite C contre 7/23 de ceux qui ne recevaient pas de traitement antiviral B.

Soixante-quatre % des patients avaient eu une recherche d'anti-HBc, présent *isolément* chez 7295 (18 %). Parmi eux, seuls 173 eurent une recherche d'ADN-VHB pendant le traitement par AAD, dont 4 furent positives (mais un d'entre eux avait eu une recherche d'ADN-VHB avant le traitement qui était « détectable non quantifiable »), et une seule atteignant le critère virologique de réactivation (sans cytolysse).

Aucun des neuf cas de réactivation ne recevait de traitement immuno-modulateur.

## Commentaires

Les risques de réactivation de l'infection par le VHB au cours de traitements immuno-modulateurs et de chimiothérapie sont maintenant bien établis et les attitudes préventives bien codifiées. Le risque de réactivation B au cours du traitement de l'hépatite C restait encore incertain, depuis les premières alertes relayées par les agences étasunienne et européenne du médicament fin 2016 [3, 4] ; le risque n'avait pas été reconnu dans les essais thérapeutiques dont les malades porteurs de l'AgHBs étaient exclus.

Les bases fondamentales de la réactivation B dans ce contexte sont hypothétiques. Les études épidémiologiques ont montré que la virémie B était plus faible chez les malades infectés par le VHC, mais que la virémie C était la même quel que soit le statut VHB. Cependant, les virémies B et C fluctuent au cours du temps chez les malades co-infectés [5]. L'hypothèse d'une inhibition réciproque de la réplication des 2 virus est donc séduisante : c'est probablement parce que les AAD sont beaucoup plus et plus rapidement efficaces que les réactivations B sont observées beaucoup plus tôt (pendant le traitement, souvent dès le premier mois avec les AAD, après la fin du traitement sous interféron) [2]. Les réplifications du VHB et du VHC n'ont pas les mêmes sites cellulaires. En revanche, sous AAD a lieu une brutale

modification de l'environnement immunologique avec une forte diminution des voies de signalisation de l'interféron et des cytokines pro-inflammatoires (TNF $\alpha$  et protéine induite par l'interféron  $\gamma$ ) ce qui lève un frein sur la réplication du VHB, la disparition de la protéine du core du VHC qui inhibe directement la réplication du VHB, une réduction rapide de l'activation des lymphocytes NK [6].

Une méta-analyse récemment présentée au congrès de l'AASLD (*American Association for the Study of Liver Diseases*) à Washington (Mucke MM *et al.* abstr 1019), et incluant le travail de Belperio analysé ici, mesure à 24 % le risque de réactivation du VHB sous AAD chez des malades AgHBs positifs. En revanche le risque est très faible, autour de 1 %, chez les malades porteurs d'un anti-HBc *isolé*. Le risque « d'hépatite de réactivation » était évalué à 9 %, moindre quand l'ADN-VHB sérique était indétectable avant traitement. Il était quasiment nul quand les malades recevaient un traitement antiviral B par analogue avant le début des AAD. Les formes graves avec un risque de décompensation et de décès ou de nécessité de transplantation sont rares mais existent comme le montre l'article de Macera *et al.*, et ce risque n'est pas totalement supprimé par la mise sous analogues au moment du diagnostic de la réactivation.

Les recommandations émises par l'AASLD et l'AFEF (*encadrés 1 et 2*) cette année sont un peu différentes [7, 8]. Celles de l'AASLD ont l'avantage d'ouvrir un choix explicable assez facilement aux patients. Rien n'est dit des malades ayant un anti-HBc positif isolé. Le risque est très faible dans ce sous-groupe, le minimum semble cependant la surveillance des transaminases et le dosage

## Encadré 1

### Recommandations de l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF, Société Française d'Hépatologie) 2017 pour le traitement des malades atteints d'hépatite C (extrait).

1. La co-infection par le VHB/VHD doit être systématiquement recherchée chez tous les patients infectés par le VHC (A, Preuve scientifique établie).
2. Chez les patients porteurs inactifs du VHB ou avec anticorps anti-HBc isolé, il est recommandé de doser les transaminases et l'ADN du VHB toutes les 4 semaines à l'initiation puis pendant toute la durée du traitement par agent antiviral direct (B, Présomption scientifique).
3. En cas de suspicion de réactivation virale (élévation de la charge virale du VHB et cytolysse) il est recommandé de prendre un avis spécialisé (AE, Accord d'experts).

## Encadré 2

**Recommandations de l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) 2017 pour le traitement des malades atteints d'hépatite C (extrait).**

1. Tous les patients commençant un traitement par AAD anti-VHC doivent avoir une recherche de coinfection (recherche de l'AgHBs) et d'infection passée (recherche d'anti-HBs et d'anti-HBc).
2. Pour les patients AgHBs-positifs qui ne sont pas déjà sous traitement anti-HBV, il est recommandé :
  - Pour les patients dont l'ADN-VHB remplit les critères de traitement de l'AASLD\*, un traitement antiviral B doit être mis en route ;
  - Pour les patients dont le niveau d'ADN-VHB au départ ne remplit pas les critères de traitement, une des 2 approches suivantes peut être choisie :
    - Commencer un traitement antiviral prophylactique pour ceux ayant un ADN-VHB bas ou indétectable. Si cette option est choisie, en attendant de nouveaux éléments, la prophylaxie doit être poursuivie jusqu'à 12 semaines après la fin du traitement par AAD.
    - Surveiller le niveau de l'ADN-VHB pendant et immédiatement après le traitement de l'hépatite C par AAD. Un traitement anti-VHB devrait être prescrit si la virémie augmente à plus de 10 fois sa valeur initiale ou au-dessus de 1 000 IU/mL chez ceux dont l'ADN-VHB était indétectable ou inquantifiable.

de l'ADN-VHB en cas d'augmentation et la grande prudence de suivre la recommandation de l'AFEF (transaminases et ADN-VHB mensuels).

Pour faire simple :

- 1) AgHBs + (ou antiHBc+ isolé et ADN-VHB +) : mettre sous analogue anti-VHB dès le début du traitement anti-VHC et 12 semaines après sa fin ;
- 2) antiHBc + isolé et ADN-VHB – : surveiller transaminases et ADN-VHB chaque mois.

*Note d'actualisation :* Depuis la rédaction de cette analyse, un article important est apparu en cours de publication (Li C-J, Chuang W-L, Sheen I-S, *et al.* Efficacy of ledipasvir and sofosbuvir treatment of HCV infection in patients coinfecting with HBV. *Gastroenterology* 2017. Doi : 10.1053/j.gastro.2017.11.011.).

Dans cette étude taïwanaise, prospective, ouverte, 111 malades atteints d'hépatite C, porteurs de l'AgHBs ne prenant pas (ou plus) d'analogues nucléos(t)idiques ont reçu 12 semaines de traitement par sofosbuvir et ledipasvir, et tous obtinrent une réponse virologique soutenue 12 semaines après l'arrêt du traitement. Parmi les malades ayant un ADN-VHB initialement indétectable, 31/33 (84 %) eurent au moins un épisode de détectabilité jusqu'à la 24<sup>e</sup> semaine, et 39 des 74 patients (53 %) ayant un ADN-VHB initialement détectable ( $\geq 20$  UI/mL), eurent une augmentation de l'ADN-VHB de plus de 1 log. UI/mL. En tout seuls 5 malades eurent une augmentation de l'ALAT  $> 2N$ , dont 3 furent traités ainsi qu'un malade supplémentaire, symptomatique, dont l'ALAT s'éleva à 548.

**Remerciements :** à Philippe Sogni pour sa relecture amicale.

**Liens d'intérêts :** interventions ponctuelles pour les laboratoires Mayoli-Spindler, Intercept, Zambon. ■

**Références**

1. Pol S, Haour G, Fontaine H, *et al.* The negative impact of HBV/HCV coinfection on cirrhosis and its consequences. *Aliment Pharmacol Ther* 2017 ; 46 : 1054-60.
2. Chen G, Wang C, Chen J, *et al.* Hepatitis B reactivation in hepatitis B and C coinfecting patients treated with antiviral agents: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2017 ; 66 : 13-26.
3. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm522932.htm>.
4. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2016/12/news\\_detail\\_002659.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/12/news_detail_002659.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1).
5. Sato S, Fujiyama S, Tanaka M, *et al.* Coinfection of hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 1994 ; 21 : 159-66.
6. Perillo RP. Hepatitis B reactivation during direct-acting antiviral treatment of chronic hepatitis C : a hidden danger of an otherwise major success story. *Hepatology* 2017 ; 66 : 4-6.
7. AASLD Clinical Guidelines. <https://www.hcvguidelines.org/evaluate/monitoring-AASLD-Clinical-Guidelines>.
8. Recommandations AFEF sur la prise en charge de l'hépatite virale C - Mars 2017. [http://www.afef.asso.fr/RECOMMANDATIONS/recommandations\\_1](http://www.afef.asso.fr/RECOMMANDATIONS/recommandations_1).

# CALMer la maladie de Crohn

*Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicenter, randomised, controlled phase 3 trial*

**Xavier Treton**

Hôpital Beaujon,  
Service de gastroentérologie,  
MICI et assistance nutritive,  
92110 Clichy cedex, France

e-mail : <xavier.treton@aphp.fr>

## Référence

Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet* 2017 Oct 30;pii: S0140-6736(17)32641-7.

## Introduction

Il était usuel, jusqu'à peu, de considérer que la maladie de Crohn (MC) avait une évolution généralement cyclique, par poussées symptomatiques. L'objectif thérapeutique que constituait un bon contrôle des symptômes était considéré comme suffisant. Plus récemment, la compréhension du caractère progressif de la maladie, vers la constitution de lésions pariétales pas/ou peu réversibles, comme les sténoses, les fistules, ou la perte de l'intégrité tissulaire, même dans les périodes pauci-symptomatiques, a fait changer l'objectif thérapeutique. Le consensus STRIDE (pour « *Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Diseases* ») établi en 2015 par le groupe international d'experts de l'IOIBD (*International Organisation for the study of Inflammatory Bowel Diseases*) a donc défini l'objectif thérapeutique actuel pour la MC comme l'obtention d'une rémission clinique et également d'une cicatrisation muqueuse endoscopique (même si la définition de cette dernière n'est pas consensuelle). Les experts avaient considéré que l'utilisation des biomarqueurs de l'inflammation, tels que la Protéine C réactive (CRP) et la calprotectine fécale, pouvaient être des outils pour adapter le traitement, et atteindre l'objectif thérapeutique. Jusqu'ici, il n'y avait que peu d'études interventionnelles, visant à démontrer qu'une stratégie thérapeutique adaptée aux biomarqueurs biologiques, pour

obtenir une rémission clinique et endoscopique, était supérieure à l'adaptation du traitement aux simples symptômes.

## Patients et méthodes

CALM était une étude ouverte de phase III, randomisée, conduite dans 22 pays. 74 centres ont inclus des patients répondants aux critères suivants : patients adultes, ayant une MC luminale active, modérée à sévère, MC récente dont le diagnostic n'excède pas 6 ans d'ancienneté, avec des lésions endoscopiques significatives (score CDEIS > 6 dont au moins un segment porteur d'ulcérations responsable d'un score segmentaire > 6), et une CRP > 5 mg/L et/ou une calprotectine > 250 µg/g. Les patients pouvaient être traités par corticoïdes, mais devaient être naïfs d'immunosuppresseurs et d'anti-TNF, ou de biothérapies. Les patients avec des sténoses (franchissables endoscopiquement ou non), ou des fistules productives étaient exclus.

Tous les patients inclus recevaient une corticothérapie (40 mg/jour) avec une décroissance standardisée, puis ils étaient randomisés (ratio 1:1) avec une stratification sur l'ancienneté de la maladie (plus ou moins de 2 ans), le poids (plus ou moins de 70 kg) et le tabagisme actif, en deux bras. Un bras « symptômes » dans lequel le traitement était adapté aux symptômes et un bras « suivi serré », dans lequel le traitement était adapté aux symptômes et aux biomarqueurs

Pour citer cet article : Treton X. CALMer la maladie de Crohn. *Hépatogastro* 2018 ; 25 : 98-102. doi : 10.1684/hpg.2017.1554

doi: 10.1684/hpg.2017.1554

de l'inflammation. Dans chacun des deux bras, l'évaluation était réalisée aux semaines 11, 23 et 35, selon des critères différents.

Dans le bras « symptômes », les critères d'échec thérapeutique, conduisant à l'escalade du traitement, étaient définis par une diminution du score CDAI (*Crohn Disease Activity Index*) inférieure à 100 points, ou un score CDAI restant supérieur à 200, ou le recours à une corticothérapie. Dans le bras « suivi serré », les critères d'échec thérapeutique, conduisant à l'escalade du traitement, étaient définis par la présence d'au moins un des signes suivants : CDAI  $\geq 150$ , CRP  $\geq 5$  mg/L, calprotectine  $\geq 250$   $\mu$ g/g ou le recours aux corticoïdes. Dans chaque bras, l'escalade thérapeutique suivant la corticothérapie initiale, lorsqu'elle était nécessaire selon les critères sus-définis, était réalisée comme montré en *figure 1*. L'adalimumab était l'anti-TNF utilisé et modulé dans cette étude, financée par le laboratoire Abbvie. Si les patients n'avaient pas de critères d'échec, le traitement était maintenu. Aux semaines 24 et 36, le traitement des patients répondeurs quel que soit leur bras était rétrogradé (désescalade). Les dosages de calprotectine et de la CRP étaient centralisés, et leurs résultats inconnus des investigateurs. Le critère de jugement principal était la proportion de patients ayant une cicatrisation endoscopique à la semaine 48 (score CDEIS  $< 4$  et aucune ulcération profonde). D'autres critères secondaires classiques étaient également analysés. L'effectif estimé était de 120 patients par bras,

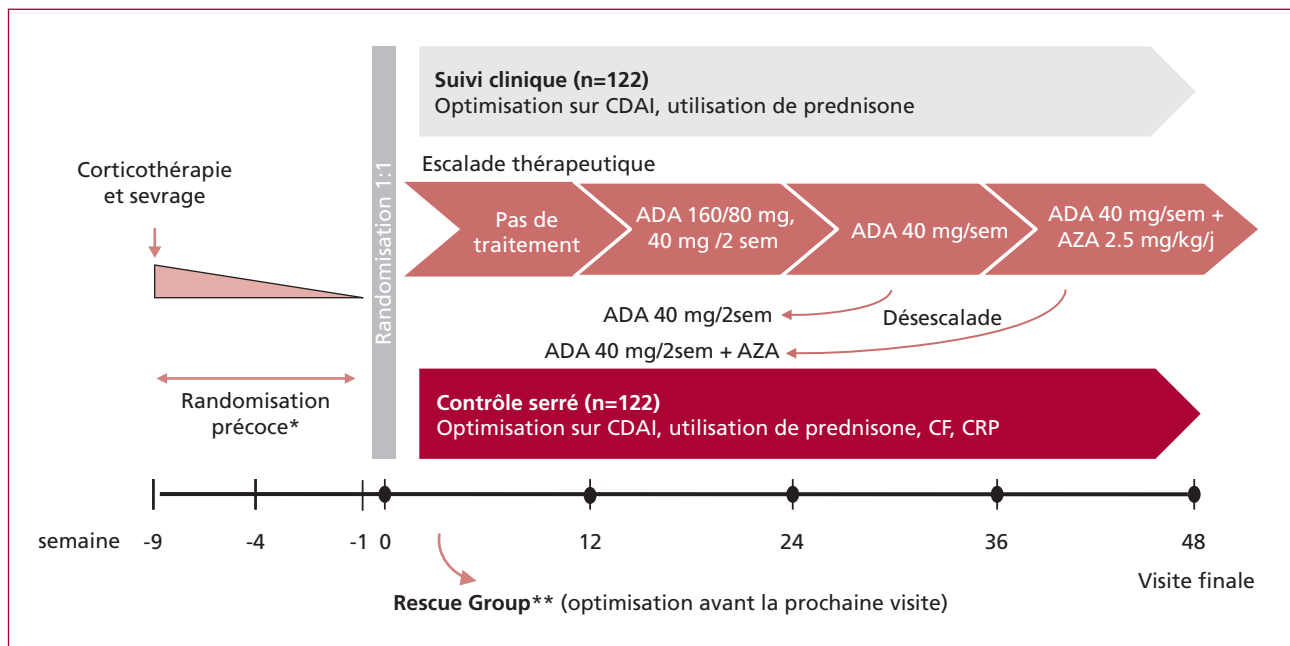
pour espérer démontrer une différence de cicatrisation complète à 48 semaines (44 % estimés dans le bras « suivi serré » contre 23,5 % dans le bras « symptômes »).

## Résultats

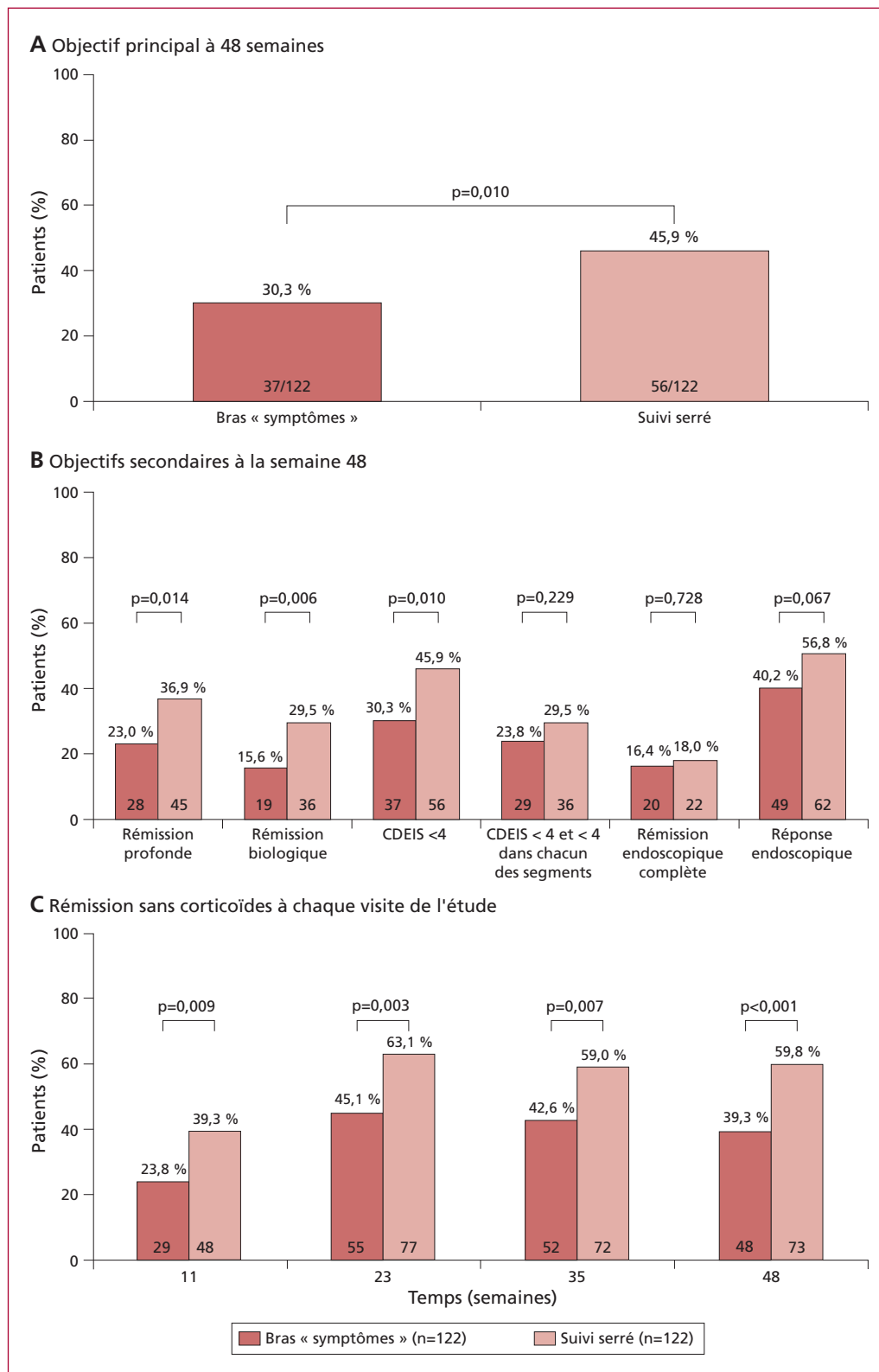
L'étude s'est déroulée entre 2011 et 2016, et a permis de randomiser 122 patients dans chacun des bras. Les caractéristiques principales de la population sont indiquées dans le *tableau 1*. Le critère de jugement principal (cicatrisation endoscopique à la 48<sup>e</sup> semaine) était atteint pour 46 % des patients du bras « suivi serré », et pour 30 % des patients du bras « symptômes », avec une différence significative ( $p = 0,01$ ) (*figure 2*).

“ Les patients dont le traitement a été adapté selon les symptômes et les biomarqueurs de l'inflammation, ont plus fréquemment atteint l'objectif thérapeutique défini ”

Une proportion plus importante de patients du groupe « suivi serré » avaient également atteint les objectifs secondaires de l'étude, comme la rémission biologique ( $p = 0,006$ ), la rémission profonde ( $p = 0,014$ , CDAI  $< 150$ , CDEIS  $< 4$ , absence de fistule active et pas de corticoïdes depuis plus de 8 semaines) et la réponse

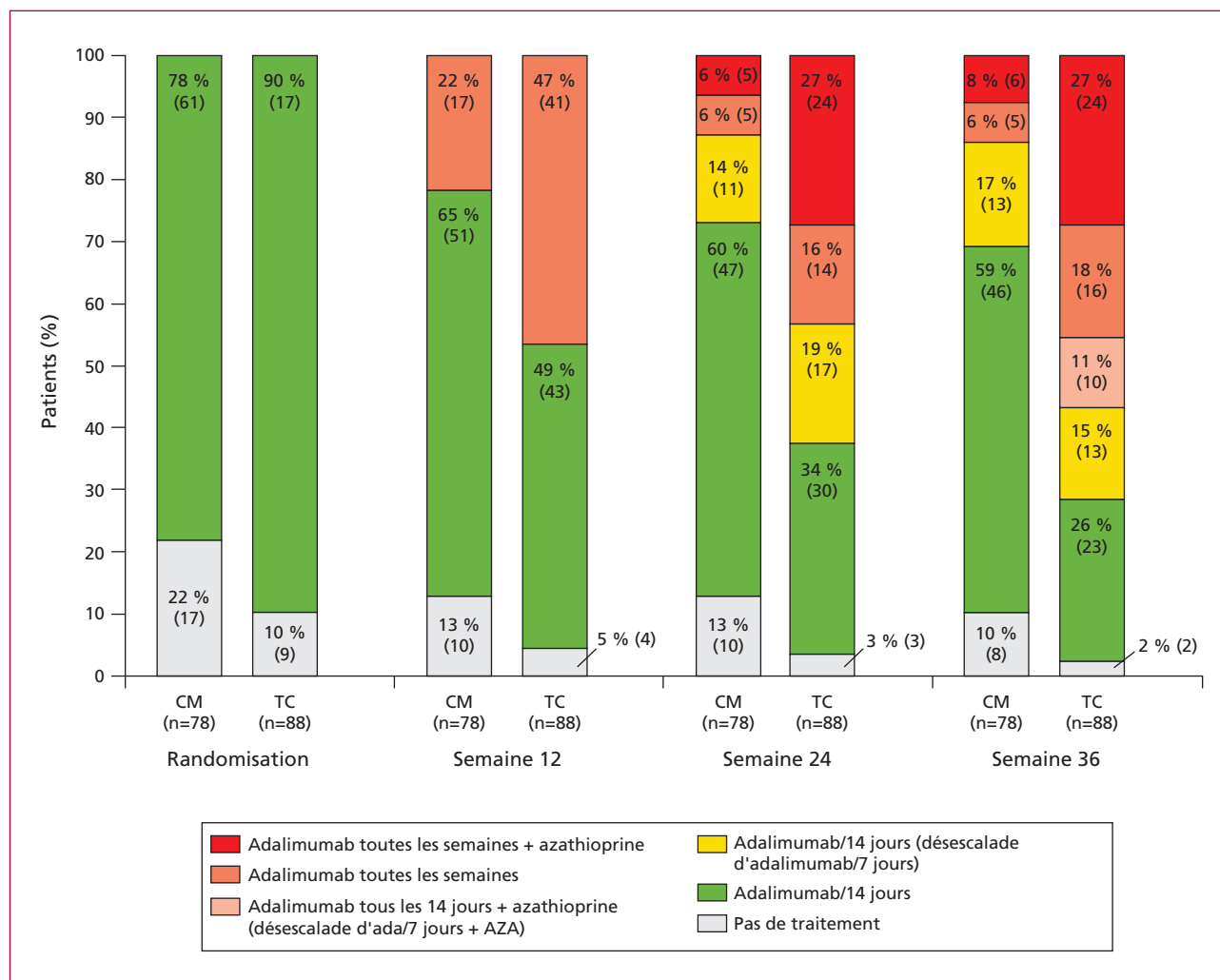


**Figure 1.** Algorithme d'adaptation du traitement aux semaines 12, 24 et 36. \*CDAI  $> 220$  et un des items suivant : corticothérapie  $> 4$  semaines et sevrage jugé nécessaire par l'investigateur, intolérance/contre-indication à la corticothérapie, intérêt du patient jugé par l'investigateur. \*\*CDAI  $> 300$  à 2 visites consécutives espacées de 7 jours ou à la discrétion de l'investigateur (CRP/CF élevées, ulcération prise en considération) ; passage au groupe T to T. D'après Colombel JF et al. Lancet 2017.



**Figure 2.** Principaux résultats. A) Critère de jugement principal (rémission clinique et endoscopique à la semaine 48) dans les deux bras de l'étude. B) C) Critères de jugements secondaires.





**Figure 3.** Proportion de patients aux semaines 0, 12, 24 et 36 traités selon les différentes options et adaptations du protocole. CM : bras « symptômes », TC : bras « suivi serré ».

endoscopique ( $p = 0,067$ ). À chacune des visites d'évaluation, la proportion de patients en rémission sans corticoïdes, était significativement supérieure dans le bras « suivi serré ». Dans le bras « suivi serré » le traitement par adalimumab avait été optimisé plus rapidement (47 % contre 22 % dans le bras « symptômes » à la semaine 12), et le recours aux thiopurines plus élevé (27 % contre 8 % à la 36<sup>e</sup> semaine) (figure 3), mais la proportion de patients chez qui une désescalade était réalisée, était également supérieure dans ce bras de traitement.

**“ Les patients dont le traitement a été adapté grâce aux biomarqueurs inflammatoires avaient une optimisation plus rapide, mais aussi une désescalade plus fréquente ”**

La proportion d'effets secondaires, et notamment d'événements infectieux, était similaire dans les deux stratégies de traitement.

## Commentaires

CALM est une étude stratégique importante, qui démontre clairement que l'adaptation du traitement, grâce aux biomarqueurs non invasifs de l'inflammation que sont la CRP et la calprotectine, permet d'atteindre l'objectif thérapeutique actuel de la MC de manière plus efficace qu'une adaptation aux seuls symptômes. Il est important d'analyser cette étude en rappelant les éléments suivants : premièrement, la population de l'étude est faite de patients dont le diagnostic de la maladie de Crohn est très récent

(la plus « jeune » d'un essai randomisé jusqu'ici publiée), et il s'agit de patients naïfs pour les traitements majeurs et non compliqués. Il est clairement établi que les anti-TNF et les biothérapies en général, sont plus efficaces chez les patients naïfs, et dans des formes récentes de MC. Il faudra donc des éléments supplémentaires pour juger si ce type de pilotage des traitements, est également licite pour des formes plus tardives, ou déjà compliquées de la maladie. Deuxièmement, les limites de cette étude sont majoritairement liées à son caractère ouvert, et au fait que les endoscopies étaient réalisées par les investigateurs dans chaque centre, sans relecture centralisée indépendante. Ceci ne serait certainement pas accepté dans une étude de phase III testant un nouveau médicament. Troisièmement, le seuil de calprotectine de 250 µg/g choisi comme limite pour déclencher une escalade de dose, pourrait être discuté et peut être revu à la baisse. Rappelons qu'en France, le dosage de la calprotectine fécale n'est pas encore remboursé par l'assurance-maladie, et qu'un algorithme de traitement basé sur ce dosage, n'est pas encore réaliste, même si sa prise en charge sera peut-être prochainement acceptée. Enfin, on peut s'interroger sur les modalités d'optimisations du traitement choisies dans l'algorithme de l'étude CALM. En effet, plusieurs études concordent pour penser que l'adjonction de l'azathioprine à l'adalimumab à long terme n'est pas supérieure à la monothérapie par adalimumab. De plus, dans cette situation, l'apport éventuel des dosages des taux résiduels et des anticorps anti-adalimumab, pourrait être discuté. Rappelons que le schéma de l'étude CALM a été établi il y a plusieurs années, avant que ces données soient disponibles. Malgré ces limites mineures, CALM est une

**Tableau 1. Caractéristiques principales des patients de l'étude CALM.**

	<b>Bras « Symptômes » n = 122</b>	<b>Bras « Suivi serré » n = 122</b>
Ancienneté moyenne (an)	0,9	1,0
CDAI moyen (SD)	267,7 (58)	273,3 (59)
CDEIS moyen (SD)	14,3 (7)	13,4(6)
Calprotectine > 250 µg/g	86 %	80 %
CRP moyenne mg/L (SD)	27 (30,6)	26,4 (32,3)

CDAI : Crohn Disease Activity Index, CDEIS : Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity, SD : Standard Deviation

étude importante, dont il faudra analyser le suivi à long terme. Cependant, plusieurs résultats secondaires de cette étude ont fait l'objet de plusieurs communications au dernier congrès européen (UEGW, Barcelone, octobre 2017). Ainsi, la stratégie de « suivi serré », avec adaptation du traitement par la calprotectine et la CRP, permettait de réduire significativement, malgré le court suivi disponible, les rechutes, les hospitalisations, et était coût-efficace.

**Liens d'intérêts :** l'auteur déclare les liens d'intérêts suivants : interventions ponctuelles pour les laboratoires MSD et Abbvie. ■

## Focus sur la télémedecine : prochainement remboursée, on s'y met ?

### Focus on telemedicine: soon reimbursed, we get started?

Henri Duboc

Université Paris Diderot, UMR 1149 ; Hôpital Louis Mourier, service d'hépatogastro-entérologie, 178 rue des renouillers, 92700 Colombes  
 <henri.duboc@aphp.fr>

**D**ixit le Dr Olivier Veran, le 18 octobre 2017, député de l'Isère et rapporteur du PLFSS 2018 (Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale), concluant en commission des affaires sociales à l'Assemblée Nationale : « Enfin... La télémedecine, ça fait 20 ans que ça existe dans notre pays. La seule chose innovante, c'était de la financer ».

Il parlait de l'article 36 de la Loi de financement de la sécurité sociale 2018 qui adopte enfin le remboursement des activités de télémedecine. Pourquoi cet outil ayant fait ses preuves fut si long à déployer ? Comment s'emparer de l'outil en l'intégrant à notre exercice ? Pourquoi le remboursement est-il si compliqué à mettre en place ? Est-ce vraiment une façon de lutter contre les déserts médicaux ? Ces diverses questions sont l'objet de cet article.

### La télémedecine en quelques mots

En 1998, l'OMS décrivait la télémedecine comme une « manière de pratiquer à distance ». En 2009 [1], la méthode devenait légale en entrant dans la loi HPST française, et tout aussi déontologique, grâce au Livre blanc du CNOM (Conseil National de l'Ordre des médecins) publié la même année [2].

Pour le résumer simplement, faire de la « télémedecine » est ancien et cela consiste à prendre une décision médicale sans la présence physique du patient puis la consigner. Téléphone, vidéo, peu importe, et nous voici face à une première vérité édifiante : nous avons tous déjà fait des actes de télémedecine. Avoir un patient en ligne, évaluer, prendre une décision, la consigner dans son dossier et faxer une ordonnance de médicaments ou de bilan à pratiquer est de l'ordre du quotidien. À titre d'exemple, un médecin généraliste passe 1 h 30 en moyenne par semaine au téléphone – un travail rarement mesuré, et jamais rémunéré.

La France est un pays pionnier [3] qui fourmille depuis des années de projets et d'initiatives de télémedecine. Télénéphrologie, télépsychiatrie, télécardiologie... à une époque où les écrans ont envahi nos poches, le constat est fait : la technologie n'est plus un obstacle. Les deux blocages les plus importants au déploiement de cet outil sont probablement : 1) l'absence de formations initiales et continues en télémedecine, ce qui crée un trou béant dans la connaissance du sujet des praticiens, 2) l'absence de financement pérenne de cette manière de pratiquer le soin, en passe d'être résolu, vu notre actualité réglementaire.

Vu de nos fenêtres, beaucoup d'entre nous pensaient encore hier que la télémedecine était une alternative ni fiable, ni éthique, ni légale au bon vieux colloque singulier physique. Faux – mais elle a des limites. Référons-nous d'abord à notre exercice de terrain : en bons praticiens, les limites du téléphone s'imposent naturellement, nous sommes suffisamment professionnels pour dire à un malade « continuez le traitement et on se voit comme prévu dans un mois », versus « venez me voir demain, mais passez au labo faire un bilan avant ». Et si l'on se réfère à Pubmed, il y a plus de 2 000 publications par an – toutes spécialités confondues – qui parlent « des télémedecines ». De facto, le sujet est donc à portée de main.

Pour citer cet article : Duboc H. Focus sur la télémedecine : prochainement remboursée, on s'y met ? *Hépatogastro* 2018 ; 25 : 103-106. doi : 10.1684/hpg.2017.1555

## Cinq activités de télémedecine reconnues dans la loi, deux d'entre elles vont être financées

Les deux pratiques qui vont donc être remboursées sont celles qui correspondent le plus au « quotidien non rémunéré » actuel : il s'agit de la téléconsultation (face à face visuelle synchrone) et de la télé-expertise (asynchrone, demande d'avis d'expert sur un dossier difficile, le plus souvent de médecin à médecin). Il faut noter que dans la loi, seule la pratique comprenant une vidéo-transmission sera remboursée (le téléphone oral seul ne suffira donc pas). Il faut également savoir que la loi française reconnaît trois autres activités [1] : la régulation téléphonique du centre 15, la télésurveillance (recueil de paramètres à distance), et la téléassistance (aider à distance un collègue à faire un geste). Toutefois, celles-ci ne seront pas remboursées.

## La fin du syndrome de Géo Trouvetout : plus de contrat avec l'ARS !

Inventeur attachant de l'Univers Disney, Géo Trouvetout a pour caractéristiques : a) d'avoir des idées géniales, b) de les développer seul, c) sans aucune visibilité sur son financement, d) sans que ses inventions soient démocratisées.

La télémedecine n'a que trop souffert de cela : l'histoire classique d'un projet en télémedecine était simple, souvent malheureuse. Un médecin porteur de projet – le plus souvent salarié vu le temps que cela demandait – rédigeait un projet médical pour répondre à un besoin, contractualisait avec l'ARS (des mois de lutte), obtenait un financement (en général sur le Fonds d'Investissement Régional, encore des mois de lutte) – le plus souvent pour deux à trois ans de financement. Le projet était développé, et malgré son succès sur 2 à 3 ans, il tombait aux oubliettes dès le financement terminé. L'absence de financement pérenne a été soulignée dans le rapport Thieulin [4] du Conseil National du Numérique comme un obstacle majeur au déploiement de la télémedecine en France.

Les Géo Trouvetout qui ont fait de la télémedecine de qualité en France et ont publié leurs travaux, sont innombrables, et vont être soulagés : plus de contractualisation mais une « simple déclaration auprès de l'ARS » sera nécessaire. On doit saluer le travail de Pierre Simon, ancien président de la Société française de télémedecine, qui a porté la télénephrologie en France métropolitaine, et du Dr Nathalie Salles à Bordeaux, ancienne gastro-entérologue et gériatre, pour son travail sur télémedecine en plaies et cicatrisation.

## Qu'est-ce qu'il reste à faire ?

### Négocier les modalités de prise en charge par la sécurité sociale

Adopter le remboursement de la télémedecine est le point de départ. Maintenant... selon quelles modalités ? Afin de comprendre les enjeux qui vont se jouer durant les négociations conventionnelles à venir et qui fixeront bientôt les modalités du remboursement, il faut revenir sur les deux raisons historiques pour lesquelles la volonté politique a longtemps été de freiner le remboursement de la télémedecine :

- 1) La peur de l'effet stock : si un généraliste passe 1 h 30 en moyenne au téléphone par semaine, imaginez-vous le nombre de C que la CNAM devra rembourser en plus ?
- 2) La peur de l'inflation et du « faux soin » :

Imaginez cette fois, quatre médecins en groupe, faisant une téléconsultation, et un malade demandant à leur médecin :

- Docteur, est ce que les huiles essentielles, ça protège du cancer ?
- Absolument pas. Bonne journée ! Ça fera 23 euros, multiplié par 4, puisque nous sommes 4.

Caricatural, certes, mais cela illustre que le potentiel inflationniste de téléconsultations pratiquées en dépit du bon sens et ne répondant à aucune véritable demande de soin, est gigantesque. Une solution/parade a été proposée durant les expérimentations autorisées et remboursées des années précédentes. Sur neuf régions pilotes, les téléconsultations de patient en ALD 30 étaient remboursées, à hauteur de trois par an maximum : ainsi, on s'adressait à : 1) des patient connus donc antérieurement examinés physiquement, 2) vraiment malades, 3) en limitant le nombre d'actes de télémedecine dans le temps afin de s'assurer d'un examen physique régulier.

Cependant, un tel cadre est limitant, il retire beaucoup de souplesse ! Est ce que cela ne serait pas plus adapté pour les patients asymptomatiques ayant un FIT (*Fecal Immunochemical Test*) positif – donc hors ALD30 – par télémedecine, pour leur expliquer les modalités et risques de la coloscopie, et décider si une consultation physique est réellement nécessaire avant la coloscopie ?

Si le financement à l'acte est une bonne solution pour éviter les débordements, proposer un forfait de type ROSP (Rémunération sur Objectif de Santé Publique) avec « rémunération sur objectifs de télémedecine » ajouterait sans doute de la souplesse, mais nécessite que les praticiens s'engagent à faire un retour sur ce qui motive les actes pratiqués. De plus, il faut aussi se projeter dans un futur à moyen terme, dans un système de soins où les jeunes praticiens avouent viser une activité salariée plutôt qu'un

païement à l'acte. Les négociations conventionnelles annoncées ne pourront être que productives mais n'en seront pas nécessairement aisées.

## Se former

Avant que l'actualité récente popularise le mot « Télémédecine », sur un sondage réalisé en 2016 sur 80 médecins sortis de l'internat en 2010 en moyenne, 63 % des sondés n'en avait jamais entendu parler durant leurs études... 20 % pensaient que c'était illégal, et 30 % non déontologique. Hier encore, posant la question aux externes du service, la réponse a été la suivante : « *télémédecine, c'est la coelioscopie, non ?* ». À l'évidence, le trou est béant dans la formation.

Les offres de formation en télémédecine à l'heure actuelle sont peu nombreuses. De mon point de vue, si l'ambition est le déploiement à grande échelle, la démocratisation passera par des formations opérationnelles plus rapides que des DU ou DIU : proposer en 24/48 heures des formations qui devront être *pratiques* : avec des simulations de téléconsultation adaptées, une rencontre avec les divers prestataires, un rappel des cadres législatifs et des limites de la méthode, comment sécuriser et tracer l'information, transmettre les actes...

Plutôt que des cours théoriques, l'idéal serait de faire rentrer cet enseignement dans les centres de simulations, qui se sont ouverts presque partout dans les facultés françaises.

## Identifier les besoins dans son exercice

Attention : historiquement, le facteur principal d'échec des initiatives en télémédecine, c'est l'absence de projet médical. C'est comme construire une maison médicale sans projet ni personne à mettre dedans : vous aurez beau mettre du marbre, il ne se passera rien. Quand l'Angleterre lança un grand plan en télémédecine (WSDP) pour surveiller les diabétiques, les BPCO et les insuffisants cardiaques, totalement vertical et sans avoir posé les questions aux praticiens de terrain, ce fut un cuisant échec. Aucun bénéfice, ni médical, ni économique [3]. Il est important, avant de s'équiper, de définir à quoi l'outil va servir et identifier les patients et situations pour lesquelles la méthode va enrichir et améliorer notre exercice.

J'ajouterais qu'on entend « télémédecine » prononcé partout en ce moment et que plus un jour ne passe sans un article sur le sujet. Il faut être prudent : quand le mot « ambulatoire » est arrivé, ce fut comme si on avait donné un marteau aux décideurs institutionnels. Du jour au lendemain, il fallait que tout ressemble à un clou. La télémédecine n'est pas un *Deus ex medicina*, c'est un outil comme un autre, avec ses avantages, inconvénients, et limites.

## S'équiper !

Là, il y a plusieurs options. Pour la téléconsultation, il est permis de rêver : une simple appli smartphone qui serait fournie par la sécurité sociale ou l'ASIP santé (Agence des Systèmes d'Information Partagés de Santé) ? Sécurisée, qui permettrait au patient d'appeler, et au médecin de décrocher sur son ordinateur ou pourquoi pas sur son smartphone, tout en incrémentant en dictée vocale le dossier médical et télétransmettant une ordonnance par mail sécurisée à la pharmacie du malade, et surtout un système unique, compatible et partageable par tous ? On en est encore loin...

À l'opposé, il y a la « cabine de télémédecine » : dispositif volumineux dans lequel le patient entre tout entier et s'isole afin de respecter le secret médical. Ses constantes y sont prises, télétransmises à un praticien qui peut téléconsulter... Le dispositif fonctionne, notamment en structures médicosociales, et il existe également des expérimentations dans les déserts médicaux où c'est à la pharmacie que se trouve la cabine (la consult-station)... encore faut-il l'installer en prévenant les médecins qui exercent autour [5]. Pour la gastro-entérologie, qui ne nécessite pas d'équipement particulier, il faudra faire plus simple... En pratique, ce sont les prestataires et opérateurs en télémédecine qui guident les praticiens dans l'identification de leurs besoins et qui sont à même de fournir les solutions, y compris dans la sécurisation des données.

Pour ce qui est de la télé-expertise, une console moderne avec de grands écrans est souvent requise (permettant de visualiser en même temps imageries, bilans, anatomie pathologie, etc.) et représente un investissement non négligeable, notamment en radiologie.

## Désert médical versus désert tout court

Voici le résumé d'une discussion enrichissante avec un médecin de santé publique québécois : « *Des déserts médicaux ? En France ? Vous êtes amusants, les Français ! Commencez par avoir des déserts tout court et on en rediscute* ». Oui, la télémédecine améliore l'offre de soins dans les déserts médicaux. Elle est utilisée quotidiennement en Guyane ou à La Réunion [6], elle s'est pérennisée là où les contraintes géographiques d'éloignement sont majeures et l'offre de soin trop faible. Dans une France métropolitaine où l'on trouve toujours une offre de soins à 30 minutes de voiture et pas d'hélicoptère, consulter à distance n'allait pas de soit. Mais avec la démographie médicale au plus bas que nous connaissons, la télémédecine devrait aider, si l'outil est simple pour le patient comme pour le praticien.



## En conclusion : service médical rendu versus service rendu

Un sensor de glycémie connecté qui alerte quand le déséquilibre est trop important, téléconsulter son psychiatre depuis une Ephad (établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes) reculée, un télé-staff national sur une éradication *Helicobacter pylori* compliquée... on parle ici, à l'évidence, de « service médical rendu ». Mais un service ô combien difficile à évaluer ! Il fait plus appel à la santé publique qu'aux études randomisées, standards habituels des universitaires et chercheurs. En revanche, une téléconsultation de gastro-entérologie qui permet à un patient cirrhotique compensé, de montrer son bilan, ses chevilles non œdématiées, son échographie abdominale normale... Service médical rendu, ou simple « service rendu » ? Le fait que le patient n'ait pas à se déplacer, est ce un véritable « bénéfice médical » ? Certains répondront par la négative. Mais il faut leur rappeler que les dinosaures n'ayant pas évolué, ils ont disparu. Si nous nous emparons et domestiquons la technique, nous seront maîtres d'en faire un outil d'amélioration d'accès aux soins et de gain de temps. Dans le cas contraire nous en serons les victimes : l'ubérisation médicale à outrance passera par un « bip » vidéo qui sonnera dans nos poches, quand il l'aura décidé. Il reste à nous former, rapidement.

## Points forts

La télémédecine est une méthode ancienne et validée qui va être remboursée très prochainement selon des modalités à déterminer.

Pour téléconsulter, il n'y aura plus de contractualisation avec l'ARS mais une simple déclaration.

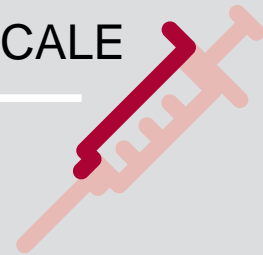
Il faut toujours identifier ce que l'outil va apporter au sein de son propre exercice pour qu'un projet fonctionne.

L'offre de formation est insuffisante et va devoir s'adapter.

**Liens d'intérêts :** l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article. ■

## Références

1. Decret du 19 octobre 2010 en application de l'article L6316-1 du code de la santé publique de la loi HPST du 21 juillet 2009.
2. CNOM. *Livre blanc Télémédecine : les préconisations du CNOM*. 2009.
3. Simon P. *Télémédecine : enjeux et pratiques*. Le Coudrier, 2015
4. Conseil National du Numérique rapport T. La santé, bien commun de la société numérique. Construire le réseau du soin et du prendre soin. 2015.
5. Favereau E. Une cabine de télémédecine chez le pharmacien. *Libération* 2016.
6. ARS Ocean Indien. Programme des systèmes d'information et de télémédecine de La Réunion et de Mayotte (PSIT).



## à retenir

du n°10 décembre 2017

### Les techniques mini-invasives en chirurgie hémorroïdaire : la fin du règne de l'hémorroïdectomie ?

Nadia Fathallah, Élise Pommaret, Élise Crochet, Denis Soudan, Nicolas Lemarchand, Hélène Pillant-Le Moul, Vincent de Parades

- Des techniques mini-invasives hémorroïdaires sont en plein essor en raison des suites postopératoires plus simples et moins contraignantes que celles de l'hémorroïdectomie classique.
- Les deux techniques les plus connues sont l'anopexie de Longo et les ligatures sous contrôle doppler +/- mucopexie.
- Les techniques chirurgicales hémorroïdaires dites mini-invasives ne résèquent pas le tissu hémorroïdaire mais le dévascularisent et/ou le remontent et/ou le détruisent.
- L'hémorroïdoplastie au laser, la HeLP® et la radiofréquence Rafaelo® sont les techniques les plus récentes.
- L'anopexie et les ligatures doppler +/- mucopexie sont associées à des suites postopératoires moins contraignantes et moins douloureuses que l'hémorroïdectomie.
- Les complications postopératoires de l'anopexie et des ligatures doppler sont peu fréquentes et le plus souvent mineures.
- L'absence de plaie nécessitant des soins et une douleur moins importante en postopératoire sont les principaux avantages de ces techniques.
- Le risque d'échec précoce, de récurrence à terme et le surcoût sont les inconvénients de ces techniques.
- Ces techniques sont intéressantes chez les patients ayant une maladie hémorroïdaire modérée, en échec du traitement instrumental, redoutant la chirurgie classique et/ou souhaitant éviter un arrêt d'activité prolongé.
- Il faut éviter ces techniques en cas de volumineux prolapsus hémorroïdaire, de thromboses externes répétées, de marisques gênantes et/ou de fissure associée.
- Le choix entre ces différentes techniques se fait selon la plainte du patient, ses attentes, le stade anatomique de la maladie hémorroïdaire, les habitudes du praticien et le matériel dont il dispose. ■

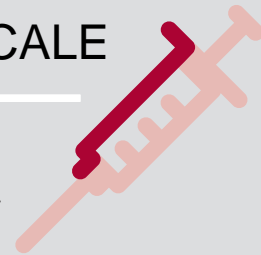
### Nutrition et pancréatite aiguë

Bénédicte Caron, Marlène Nguimpi-Tambou, Yaniv Berdugo, Marion Bolliet, Lawrence Serfaty, Bernard Duclos, Jean-Marie Reimund

- Le pancréas occupe un rôle-clé dans la digestion des aliments, l'absorption des macro-nutriments, et donc l'homéo-

stasie nutritionnelle. Au cours des pancréatites aiguës, la dénutrition augmente sa morbi-mortalité.

- Le pronostic de la pancréatite aiguë dépend essentiellement de sa gravité, avec une mortalité variant de 5 à 20 %.
- En absence d'un(de) traitement(s) pharmacologique(s) spécifique(s), seules les mesures générales, symptomatiques, permettent d'en réduire la morbi-mortalité. Le support nutritionnel en est un élément majeur.
- Dans la pancréatite aiguë, surtout dans les formes sévères, l'activation excessive du système inflammatoire et immunitaire conduit à une activation excessive du catabolisme protéique et à une altération du métabolisme glucidique.
- La rupture de la barrière épithéliale avec translocation bactérienne et l'altération des fonctions intestinales augmentent les risques de complications, et par voie de conséquence la morbidité et la mortalité.
- L'intervention nutritionnelle par voie entérale, a pour objectifs de pallier aux effets cataboliques et aux altérations métaboliques et de limiter ses effets sur la fonctionnalité du tube digestif.
- Dans la pancréatite aiguë sévère, de nombreuses études ont montré que la nutrition entérale comparée à la nutrition parentérale améliore le pronostic des malades, notamment en réduisant la fréquence des complications mais aussi la mortalité.
- Le recours à une nutrition parentérale doit rester une exception limitée aux situations d'intolérance majeure ou d'impossibilité technique d'administrer une nutrition entérale.
- Dans la pancréatite aiguë sévère, le recours à des solutions de nutrition entérale élémentaire ou semi-élémentaire n'offre aucun avantage comparé à l'utilisation de solutions polymériques standards qui doivent être utilisées préférentiellement.
- À l'heure actuelle, aucun nutriment spécifique a fait la preuve de son efficacité, même si les études sont encore trop peu nombreuses dans ce domaine et concernent souvent de faibles effectifs.
- Des recommandations éditées par l'European Society of Parenteral and Enteral Nutrition indiquent le support nutritionnel cible.
- Plusieurs études randomisées contrôlées indiquent que le bénéfice de la nutrition entérale n'est réel que si celle-ci est initiée dans les 48 heures suivant le début de la pancréatite aiguë.
- Dans la pancréatite aiguë sévère, l'administration de la nutrition entérale par voie naso-gastrique est aussi efficace et aussi sûre que par voie naso-jéjunale.



- Dans les pancréatites aiguës légères ou modérées, la nutrition entérale n'est habituellement pas utile, la reprise de l'alimentation par voie orale étant le plus souvent rapidement possible.
- Contrairement aux habitudes encore bien ancrées en pratique clinique quotidienne, cette réalimentation per os peut d'emblée faire appel à une alimentation solide. ■

### **Infiltration locale d'anti-TNF $\alpha$ pour les fistules anales de Crohn : une fausse bonne idée ?**

*Damien Soudan, Nadia Fathallah, Élise Pommaret, Vincent de Parades, Philippe Marteau*

- On estime que l'atteinte ano-périnéale survient dans 40 % à 50 % des cas de maladie de Crohn à 20 ans d'évolution.
- La physiopathologie de la fistule anale de la maladie de Crohn semble reposer sur le phénomène de transition épithélio-mésenchymateuse dont de nombreux inducteurs comme le TNF $\alpha$  ont été identifiés.
- Les anti-TNF $\alpha$  IV sont aujourd'hui les traitements les plus efficaces pour obtenir une cicatrisation des fistules anales de maladie de Crohn.
- L'administration locale d'anti-TNF $\alpha$  permettrait en théorie d'améliorer la biodisponibilité du médicament au sein du trajet fistuleux.
- Les taux de guérison complète clinique des fistules après infiltration d'infliximab est de 36 à 75 %.
- L'usage d'infiltration locale d'anti-TNF $\alpha$  était une thérapeutique acceptable, et bien tolérée.
- L'usage d'anti-TNF $\alpha$  IV pour un contrôle parfait de la maladie luminale en complément de l'infiltration locale doit encore être évalué. ■

### **La prévention du cancer de l'anus : bientôt sur les écrans ?**

*Vincent de Parades, Nadia Fathallah, Simon Pernot, Damien Levoir, Jean-David Zeitoun, Élise Crochet, Paul Benfred, Nabil Baba Hamed, Élise Pommaret, Manuel Aubert, Éric Raymond*

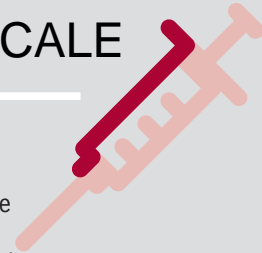
- L'incidence du cancer de l'anus augmente d'un peu plus de 2,5 % par an dans le monde.
- Les principaux facteurs de risque sont l'infection par le VIH mais aussi un antécédent de néoplasie cervico-vulvo-vaginale, un antécédent d'infection(s) ano-rectale(s) sexuellement transmise(s), des rapports anaux passifs, un « grand » nombre de partenaires sexuels, le tabagisme et/ou les états d'immuno-dépression.
- L'infection par les papillomavirus humains est reconnue comme un agent causal de ce cancer.

- Le cancer invasif est en général précédé par une lésion précancéreuse de néoplasie intra-épithéliale de haut grade.
- La population spécifique des hommes homosexuels infectés par le VIH pose un problème préoccupant.
- L'utilisation de préservatifs est peu efficace en prévention primaire.
- L'efficacité de la vaccination a été démontrée dans la prévention de la survenue des lésions de néoplasie intra-épithéliale de l'anus.
- La vaccination est recommandée chez les jeunes filles avant leurs premiers rapports sexuels et chez les hommes homosexuels avant l'âge de 26 ans.
- L'enjeu majeur de la prévention du cancer de l'anus va résider dans la capacité de la communauté soignante à convaincre la population de la pertinence de la vaccination contre les papillomavirus humains.
- La généralisation à grande échelle de cette vaccination permettrait également de prévenir la survenue des lésions de néoplasie intra-épithéliale du col de l'utérus, de la vulve et du vagin ainsi que celles des voies aéro-digestives supérieures dans les deux sexes.
- La prévention secondaire consiste à dépister les lésions de néoplasie intra-épithéliale qui précèdent le cancer invasif chez les patients à risque.
- Il n'y a pas de consensus sur les modalités du dépistage des lésions précancéreuses.
- Ce dépistage est recommandé chez certains sujets à risque, notamment les patients infectés par le VIH, mais ses modalités et sa pertinence sont encore source de débat. ■

### **Les télomères et leurs caractéristiques dans le cancer colorectal**

*Éric Le Balc'h, Thierry Lecomte, Michel Charbonneau*

- Les télomères permettent de préserver l'intégrité du génome.
- Pour devenir immortelles, les cellules tumorales doivent contourner la sénescence répliquative induite par le raccourcissement télomérique.
- La taille des télomères au sein du tissu tumoral est plus petite que celle mesurée au sein du tissu sain adjacent.
- Les caractéristiques télomériques et les voies de signalisation impliquant la voie EGFR sont étroitement liées.
- Une activité de la télomérase intense et/ou un taux important d'ARN messager codant pour hTERT dans le tissu tumoral sont des facteurs de mauvais pronostic du cancer colorectal.
- Le taux plasmatique d'ARNm TERT est un facteur pronostique dans le cancer colorectal. ■



## Méthodes alternatives à la cytologie pour le diagnostic d'infection spontanée du liquide d'ascite chez le patient cirrhotique

Grégoire Boivineau, Delphine Weil-Verhoeven, Jean-Paul Cervoni, Vincent Di Martino, Thierry Thévenot

- La mortalité de l'infection spontanée du liquide d'ascite reste élevée.
- La prévalence de l'infection spontanée du liquide d'ascite est estimée à 10-30 % chez les patients cirrhotiques hospitalisés avec une mortalité supérieure à 60 % à un an malgré un traitement approprié.
- Le diagnostic précoce et le traitement immédiat de l'infection spontanée du liquide d'ascite sont primordiaux.
- Le diagnostic d'infection du liquide d'ascite est défini par un nombre de polynucléaires neutrophiles supérieur à 250/mm<sup>3</sup> indépendamment du résultat de la culture bactériologique.
- La cytologie classique du liquide d'ascite est opérateur-dépendant, chronophage et onéreuse.
- Le comptage automatisé pourrait pallier à l'incapacité de réaliser la cytologie manuelle mais n'est pas recommandée en raison du faible nombre d'appareils répondant aux critères de qualité.
- Un système de transport pneumatique des prélèvements est susceptible d'augmenter le nombre de faux négatifs par lyse des polynucléaires neutrophiles.
- Les bandelettes urinaires ne sont pas adaptées au diagnostic de l'infection spontanée du liquide d'ascite en raison d'une faible sensibilité.
- La bandelette réactive, Periscreen<sup>®</sup>, utilisée pour le diagnostic d'infection du liquide péritonéal au cours de la dialyse, a une performance optimale notamment chez le patient ambulatoire.
- Le principal avantage de la spectroscopie du liquide d'ascite est la rapidité du résultat obtenu en quelques secondes.
- La grande disparité des seuils recommandés ne permet pas d'utiliser le dosage de la lactoferrine pour diagnostiquer l'infection du liquide d'ascite. ■

## Place et controverse des bêtabloquants au cours de la cirrhose en 2017

Justin Faure, Delphine Weil, Morgan Faivre, Jean-Paul Cervoni, Vincent Di Martino, Thierry Thévenot

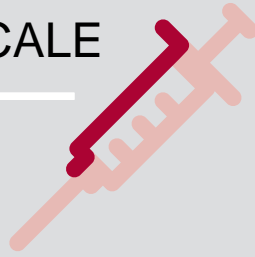
- L'utilisation des bêtabloquants non cardiosélectifs permet de diminuer l'hypertension portale en abaissant le débit cardiaque et en réalisant surtout une vasoconstriction artérielle splanchnique.
- En s'opposant à l'activation du système nerveux sympathique, le rapport bénéfice/risque des bêtabloquants non cardiosélectifs pourrait s'inverser chez les patients cirrhotiques les plus sévères.

- Les bêtabloquants représentent le traitement de référence des varices œsophagiennes de grade 2 ou 3 en prophylaxie primaire. Ils sont également indiqués en cas de varices de grade 1 avec présence de signes rouges ou d'une cirrhose classée Child-Pugh C.
- En prophylaxie secondaire, la stratégie de première ligne est la combinaison bêtabloquants non cardiosélectifs-ligature endoscopique des varices œsophagiennes.
- Les bêtabloquants possèdent aussi des effets non hémodynamiques permettant d'accélérer le transit intestinal, de réduire la pullulation bactérienne intestinale et ainsi la translocation bactérienne intestinale.
- L'effet bénéfique des bêtabloquants non cardiosélectifs sur la translocation bactérienne semble restreint aux bactéries gram négatif.
- En cas d'ascite réfractaire, les bêtabloquants non cardiosélectifs ont été associés au développement d'une dysfonction circulatoire post-paracentèse.
- Une méta-analyse a mis en évidence une diminution du risque d'infection spontanée du liquide d'ascite sous bêtabloquants non cardiosélectifs.
- L'administration de bêtabloquants non cardiosélectifs dans des situations critiques pourrait rendre la réserve myocardique insuffisante et augmenter le risque de syndrome hépatorénal et de décès.
- Il est souvent nécessaire d'interrompre les bêtabloquants en cas d'ascite réfractaire ou d'infection spontanée du liquide d'ascite surtout s'il apparaît une hypotension artérielle systolique (< 90 mmHg) ou une dégradation de la fonction rénale (créatininémie > 130 µmol/L).
- Le carvedilol augmente le nombre de patients répondeurs hémodynamiques en échec de réponse avec le propranolol.
- Les doses de bêtabloquants non cardiosélectifs doivent donc être réévaluées en fonction de l'évolution de la maladie hépatique et rénale.
- Il est recommandé d'utiliser prudemment le propranolol et le nadolol chez les patients avec une ascite réfractaire en surveillant régulièrement la fonction rénale, la natrémie et la pression artérielle.
- En cas d'ascite réfractaire ou d'infection spontanée du liquide d'ascite, la dose de propranolol et de nadolol ne doit pas dépasser 160 mg/jour et 80 mg/jour, respectivement, et le carvedilol est à proscrire. ■

## Pourquoi chercher la carence martiale chez les patients ayant une maladie inflammatoire intestinale ?

Dominique Lamarque (mini-revue réalisée avec le soutien financier du laboratoire Vifor Pharma)

- La prévalence de la carence en fer dans les maladies inflammatoires est estimée à 45 %.
- En cas d'inflammation la ferritinémie s'élève et la carence doit être évoquée si elle inférieure à 100 µg/L.



- Le déficit fonctionnel en fer en cas d'inflammation provoque une anémie caractérisable par une élévation de la ferritinémie au-dessus de 100  $\mu\text{g/L}$  et une réduction de la saturation en transferrine inférieure à 20 %.
- L'objectif du traitement est d'augmenter la concentration de l'hémoglobine d'au moins 2 g/dL en quatre semaines.
- Le traitement de la maladie inflammatoire est la toile de fond de la prise en charge de la carence martiale.
- Le consensus européen de l'ECCO préconise l'usage du fer injectable.
- Une carence martiale doit être cherchée annuellement chez les patients ayant une maladie inflammatoire intestinale.
- Un objectif de ferritine  $> 400 \mu\text{g/L}$  post-traitement par fer IV permet d'éviter les carences en fer dans les 1 à 5 ans. ■



... Vous souhaitez recruter  
**un médecin** pour compléter  
votre équipe médicale ?

**Pour une diffusion maximale de votre petite annonce**

- > dans la revue de votre choix parmi toutes nos revues
- > sur notre site [www.jle.com](http://www.jle.com)
- Contactez Corinne Salmon  
**01 46 73 06 63**  
[corinne.salmon@jle.com](mailto:corinne.salmon@jle.com)
- ou connectez-vous sur la rubrique Petites annonces de notre site [www.jle.com](http://www.jle.com)